КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Под редакцией
Е. А. ХОЛОДОВОЙ

МЕДИЦИНСКОЕ ИНФОРМАЦИОННОЕ АГЕНТСТВО

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Руководство для врачей

Под редакцией
профессора Е.А. ХОЛОДОВОЙ

«Медицинское информационное агентство»
Москва
2011

УДК 616.43
ББК 54.15
К49

Клиническая эндокринология: Руководство для врачей / Под ред. Е.А. Холодовой. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 736 с.: ил.

ISBN 978-5-8948-1891-7

В настоящем издании представлены современные сведения о клинических аспектах наиболее распространенных заболеваний эндокринной системы. В основу руководства легли материалы отечественных и международных исследований в области эндокринологии, а также анализ многолетних научных исследований и клинического опыта авторов книги.

Адресовано врачам общей практики, терапевтам, эндокринологам, педиатрам, гинекологам, может быть использовано в качестве дополнительного учебного материала для студентов медицинских университетов и в процессе последипломного образования врачей.

УДК 616.43
ББК 54.15

ISBN 978-5-8948-1891-7

© Коллектив авторов, 2011
© Оформление. ООО «Медицинское информационное агентство», 2011

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в какой-либо форме без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Холодова Елена Алексеевна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Республики Беларусь, редактор.

Мохорт Татьяна Вячеславовна — доктор медицинских наук, профессор, составитель.

Бойко Юлия Николаевна — кандидат медицинских наук.

Данилова Лариса Ивановна — доктор медицинских наук, профессор.

Демидчик Евгений Павлович — доктор медицинских наук, профессор, академик НАН Республики Беларусь.

Демидчик Юрий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Республики Беларусь.

Дрозд Валентина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор.

Заборовская Зоя Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент.

Мрочек Людмила Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент.

Окороков Александр Николаевич — кандидат медицинских наук, профессор.

Улащик Владимир Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН Республики Беларусь.

Шутова Валентина Ивановна — кандидат медицинских наук, доцент.

Сокращения 8

Введение 13

Глава 1. Заболевания гипоталамо-гипофизарной системы (*Холодова Е.А., Мохорт Т.В.*) 15

1.1. Акромегалия и гигантизм 15

1.2. Гипосоматотропизм (соматотропная недостаточность) 20

1.3. Гипопитуитарный синдром (болезнь Симмондса, болезнь Шиена) 22

1.4. Гормонально-неактивные аденомы гипофиза 28

1.5. Несахарный диабет 32

1.6. Синдром гиперпролактинемии 36

1.7. Синдром «пустого» турецкого седла 40

1.8. Синдром неадекватной продукции вазопрессина 44

1.9. Синдром Нельсона 46

Литература 48

Глава 2. Заболевания щитовидной железы (*Лапшова Л.И., Демидчик Е.П., Демидчик Ю.Е., Холодова Е.А., Мохорт Т.В., Мохорт Е.Г.*) 51

2.1. Аутоиммунный тиреоидит 51

2.2. Безболевой тиреоидит 67

2.3. Послеродовый тиреоидит 71

2.4. Тиреоидит Риделя (фиброзный тиреоидит, инвазивный фиброзный тиреоидит) 74

2.5. Болезнь Грейвса—Базедова 77

2.6. Аутоиммунная офтальмопатия 111
2.7. Гипотиреоз 123
2.8. Йоддефицитные заболевания щитовидной железы 134
2.9. Опухоли щитовидной железы 159
Литература 181

Глава 3. Заболевания паращитовидных желез (*Мохорт Т.В., Холодова Е.А.*) 186
3.1. Гипопаратиреоз 186
3.2. Гиперпаратиреоз 191
Литература 203

Глава 4. Сахарный диабет (*Мохорт Т.В., Холодова Е.А., Забаровская З.В.*) 205
4.1. Общие положения, классификация 205
4.2. Клинические проявления СД 209
4.3. Поздние осложнения СД 213
4.4. Диагностика СД и нарушений углеводного обмена 228
4.5. Сахарный диабет типа 1 232
4.6. Сахарный диабет типа 2 260
4.7. Кетоацидоз и кетоацидотическая кома у больных сахарным диабетом 295
4.8. Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома при сахарном диабете 303
4.9. Гиперосмолярная гипергликемическая кома 309
4.10. Лактат-ацидоз и гиперлактатацидемическая кома 312
4.11. Сахарный диабет и беременность 314
Литература 325

Глава 5. Синдром гипогликемии и гиперинсулинизма (*Холодова Е.А.*) 330
Литература 337

Глава 6. Ожирение (*Шутова В.И., Холодова Е.А.*) 339
Литература 365

Глава 7. Синдромы множественной эндокринной неоплазии (*Данилова Л.И.*) 367
7.1. Общие положения 367
7.2. Синдром МЭН 1-го типа 368
7.3. Синдром МЭН 2-го типа (МЭН 2-А и МЭН 2-В) 387
Литература 396

Глава 8. Заболевания надпочечников (*Холодова Е.А., Мохорт Т.В.*) 397
8.1. Гиперальдостеронизм 397
8.2. Гиперкортицизм 405
8.3. Гипокортицизм 417
8.4. Феохромоцитома 426
Литература 436

Глава 9. Возрастные нарушения половой функции (*Мрочек Л.Н., Мохорт Т.В.*) 438
9.1. Климактерический синдром у женщин 438
9.2. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин 446
Литература 455

Глава 10. Проблема остеопороза в эндокринологии (*Холодова Е.А.*) 458
Литература 472

Глава 11. Радиационные поражения в эндокринологии (*Холодова Е.А.*) 474
Литература 484

Глава 12. Синдром гипогонадизма (*Окороков А.Н., Холодова Е.А.*) 485
12.1. Гипогонадизм у женщин 485
12.2. Гипогонадизм у мужчин 498
Литература 531

Глава 13. Ультрасонография в практической эндокринологии (*Дрозд В.М, Лущик М.Л.*) 534
13.1. Эхограмма щитовидной железы в норме и патологии 534
13.2. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы 543
13.3. Ультразвуковое исследование надпочечников 549
13.14. Ультразвуковое исследование яичек 554
Литература 557

Глава 14. Эндокринные заболевания у детей (*Бойко Ю.Н.*) 560
14.1. Болезни гипофиза 560
14.2. Болезни щитовидной железы у детей 595
14.3. Заболевания надпочечников у детей 625
14.4. Нарушения полового развития у детей и подростков 637
14.5. Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков 676
Литература 687

Глава 15. Физические и курортные факторы в лечении эндокринных заболеваний (*Улащик В.С.*) 690
15.1. Общие сведения о методах современной физиотерапии 690
15.2. Санаторно-курортное лечение больных с заболеваниями эндокринной системы 700
15.3. Физические факторы в лечении отдельных эндокринных заболеваний 703
Литература 735

[redacted]

АГ — артериальная гипертензия
АД — артериальное давление
АИО — аутоиммунная офтальмопатия
АИТ — аутоиммунный тиреоидит
АКТГ — адренокортикотропный гормон
АЛАТ — аланиновая трансаминаза
АЛД — адренолейкодистрофия
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АМФ — аденозинмонофосфат
АПУД — АРИД, сокращ. от *Amine Pressure uptake decarboxilation*
АПФ — ангиотензинпревращающий фермент
АРС — ангиотензинрениновая система
АСАТ — аспарагиновая трансаминаза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
АТ — антитела
АТА — Американская тиреоидологическая ассоциация
АТ-Р-ТТГ — антитела к рецепторам тиреотропного гормона
БАД — биологически активные добавки
БГБ — болезнь Грейвса—Базедова
БЦЖ — (BCG, сокр. от *Bacille de Calmette et de Guerin*, по имени французских ученых А. Кальмета и К. Герена, предложивших вакцину в 1921 г.), вакцина против туберкулеза из живых ослабленных туберкулезных микобактерий.
ВГ — врожденный гипотиреоз

ВГКН — врожденная гиперплазия коры надпочечников
ВГН — врожденная гипоплазия надпочечников
ВИП — вазоинтестинальный пептид
ВЛОК — внутривенное лазерное облучение крови
ВМК — ванилилминдальная кислота
ВУЗР — внутриутробная задержка развития
ГБО — гипербарическая оксигенация
ГВК — гомованилиновая кислота
ГК — глюкокортикоиды
ГД — гестационный диабет
ГП — гипопаратиреоз
ГПР — гиперпролактинемия
ГР — гормон роста
ГСПС — гормон, связывающий половые стероиды
ГТТ — глюкозотолерантный тест
ГЧЛ — гормоночувствительная липаза
ДБ, лампа — лампа дуговая бактерицидная
ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДГР — дефицит гормона роста
ДГЭАс — дегидроэпиандростерона сульфат
ДМВ — дециметровые волны
ДМСО — димексид
ДН — диабетическая нефропатия
ДОК — дезоксикортикостерон
ДОКСА — дезоксикортикостерона ацетат
ДП — длинный период
ДРТ, лампа — лампа дуговая ртутная трубчатая
ДТЗ — диффузный токсический зоб
ДУФ — длинноволновое ультрафиолетовое излучение
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт
ЗГТ — заместительная гормональная терапия
ЗПР — задержка полового развития
ИАП — ингибитор активатора плазминогена
ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИЗД — инсулинзависимый сахарный диабет
ИМТ — индекс массы тела
ИНЗСД — инсулиннезависимый сахарный диабет
ИР — инсулинорезистентность

ИРИ	— иммунореактивный инсулин
ИТ	— инсулинотерапия
ИФР	— инсулиноподобный фактор роста
ЙДЗ	— йоддефицитные заболевания
КА	— кетоацидоз
КВ	— костный возраст
КВЧ	— крайне высокочастотная
КЛС	— кислотно-лабильная субъединица
КП	— климактерический период
КС	— климактерический синдром
КТ	— компьютерная томография
КУФ	— коротковолновое ультрафиолетовое излучение
КЩС	— кислотно-щелочное состояние
ЛГ	— лютеинизирующий гормон
ЛПВП	— липопротеиды высокой плотности
ЛПЛ	— липопротеиновая липаза
ЛПНП	— липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	— липопротеиды очень низкой плотности
ЛЭ, лампа	— лампа люминесцентная эритемная
МАО	— моноаминооксидаза
МБП	— модель баланса питания
МДФ	— Международная федерация диабета
МЕ	— международная единица
МК	— минералокортикоиды
МПА	— медроксипрогестерон ацетат
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МР ЩЖ	— медуллярная карцинома щитовидной железы
МС	— метаболический синдром
МСГ	— меланоцитостимулирующий гормон
МЭН	— множественная эндокринная неоплазия
НТощ.Г	— нарушение гликемии натощак
НД	— несахарный диабет
НПВП	— нестероидные противовоспалительные средства
НПХ (NPH)	— нейтральный протамин Хагедорна
НТГ	— нарушенная толерантность к глюкозе
ОГ	— опухолевая гиперкальциемия
ОГТТ	— оральный глюкозотолерантный тест
ОП	— остеопороз
ОТ/ОБ	— отношение окружности талии к окружности бедер
ПВ	— паспортный возраст
ПГ	— первичный гипопаратиреоз

ПГП	— псевдогипопаратиреоз
ПГПТ	— первичный гиперпаратиреоз
ПК	— почечный кровоток
ППР	— преждевременное половое развитие
ПРЛ	— пролактин
ПС	— половые стероиды
ПТГ	— паратирин (паратиреоидный гормон)
ПТУ	— пропилтиоурацил
ПЭТ	— позитронно-эмиссионная томография
РГ	— рилизинг-гормон
рГР	— рекомбинантные (синтетические) препараты гормона роста человека
СБ	— связывающий белок
св. $Т_3$	— свободный трийодтиронин
св. $Т_4$	— свободный тироксин
СД	— сахарный диабет
СДС	— синдром диабетической стопы
СЖК	— свободные жирные кислоты
СКВ	— системная красная волчанка
СКФ	— скорость клубочковой фильтрации
СМ	— сульфонилмочевина
СМВ	— сантиметровые волны
СМЖ	— спинномозговая жидкость
СМТ	— синусоидальные модулированные токи
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПКЯ	— синдром поликистозных яичников
СТГ	— соматотропный гормон
ТАБ	— тонкоигольная аспирационная биопсия
ТГ	— триглицериды (триацилглицеролы)
ТЗД	— тиазолидиндионы
ТПАБ	— тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия
ТПО	— тиреоидная пероксидаза
ТТГ	— тиреотропный гормон
ФАГ	— флюоресцентная ангиография
ФДЭ	— фосфодиэстераза
ФНО	— фактор некроза опухолей
ФСГ	— фолликулостимулирующий гормон
ХГ	— хорионический гонадотропин
ХЕ	— хлебная единица
ХПН	— хроническая почечная недостаточность

ЦИК	— циркулирующий иммунный комплекс
ЧМТ	— черепно-мозговая травма
ЧСС	— частота сердечных сокращений
ЩЖ	— щитовидная железа
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭЭТ	— эквивалентно-эффективная температура
ЯМРТ	— ядерная магнитно-резонансная томография
ADA	— Американская диабетологическая ассоциация
CGMS	— система постоянного мониторирования уровня глюкозы
CXC	— хемокиновая группа семейства хемокинов
ECHO-вирусы	— энтероцитопатические вирусы человека
FQ	— пищевой коэффициент
HLA	— *human leucocyte antigens*, антигены тканевой совместимости (синоним: *major histocompatibility complex*, главный комплекс гистосовместимости)
GLUT	— внутриклеточные переносчики глюкозы
ICCIDD	— Международный совет по контролю над йоддефицитными заболеваниями
Mab	— моноклональные антитела
MIF	— воспалительный протеин макрофагов
MSH	— меланоцитостимулирующий гормон
NPY	— нейропептид Y
PADAM	— *partial androgen deficiency in aging male*, синдром возрастного андрогенного дефицита у мужчин
PET-scan	— позитронно-эмиссионная томография
pH	— кислотно-щелочной показатель
PP	— панкреатический полипептид
PPARγ	— *peroxisomal proliferator activated receptor gamma*, селективный антагонист ядерных рецепторов
PSA	— простатический специфический антиген
RET	— *rearranged during transfection*, ген, определяющий восприимчивость к развитию МЭН-2
SAb	— стимулирующие антитела
TFC	— тиреоидные фолликулярные клетки
TSAb	— тиреоидстимулирующие антитела
TGSAb	— антитела, непосредственно стимулирующие рост щитовидной железы
α-МСГ	— меланоцитостимулирующий гормон

[redacted]

В результате внедрения новых технологий в научные исследования в клинической эндокринологии произошли существенные изменения. Радикально изменилось представление о роли гормонов в деятельности органов и систем организма человека. Сформированы новые представления о влиянии генетических факторов на развитие заболеваний эндокринной системы.

С помощью научных исследований генетического, молекулярного и клеточного уровня разработаны современные представления об этиопатогенезе эндокринных расстройств. Обоснованы новые стандарты диагностики и лечения болезней эндокринной системы на основе критериев доказательной медицины.

Клинический опыт свидетельствует о том, что в повседневной практике врачи разных специальностей встречаются с пациентами, имеющими нераспознанные нарушения деятельности эндокринных желез. Вместе с тем современный уровень развития клинической эндокринологии позволяет эффективно лечить эндокринные заболевания, обеспечивая сохранение полноценного образа жизни, медицинскую и социально-трудовую реабилитацию пациента.

В предлагаемом читателю руководстве представлена информация об этиологии, патогенезе, клинических признаках, диагностике и патогенетической терапии распространенных заболеваний нейроэндокринной системы.

Основу для изложенных в издании материалов составили данные отечественных и зарубежных исследований, а также многолетний клинический опыт авторов издания, являющихся ведущими специалистами в области эндокринологии.

В процессе подготовки материала мы сочли целесообразным включить в издание отдельную главу по заболеваниям эндокринной

системы у детей. Кроме того, представлены данные о проблеме остеопороза при заболеваниях эндокринной системы, а также сведения о действии ионизирующего излучения на железы внутренней секреции. Руководство содержит важную информацию об основах действия физических и курортных факторов в процесс лечения и реабилитации больных с различными заболеваниями эндокринной системы.

Мы понимаем, что в рамках данного издания невозможно достаточно подробно изложить информацию обо всех аспектах современной клинической эндокринологии, этой многогранной и важной отрасли клинической медицины. Вместе с тем коллектив авторов выражает надежду, что материалы справочника окажут помощь практическим врачам в их повседневной работе и в процессе последипломного обучения.

Мы с благодарностью примем все замечания и пожелания в наш адрес.

Доктор медицинских наук,
профессор Е.А. Холодова

ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ

(Холодова Е.А., Мохорт Т.В.)

1.1. Акромегалия и гигантизм

Заболевание, вызванное избыточной секрецией гормона роста (гиперсоматотропизм) или его повышенной активностью. У лиц с закончившимся физиологическим ростом гиперсоматотропизм приводит к патологическому диспропорциональному периостальному росту костей, мягких тканей и внутренних органов и нарушению различных видов метаболизма. У детей и подростков в результате избыточной секреции соматотропина развивается гигантизм — увеличение роста выше нормальных физиологических значений.

Этиология и патогенез. Наиболее частая причина заболевания — эозинофильная макроаденома (реже микроаденома) гипофиза с повышением секреции соматотропного гормона (СТГ). В большинстве случаев соматотропиномы — моноклональные опухоли соматотрофов, продуцирующие СТГ. Реже соматотропиномы могут являться источником продукции Gsp-белка, активирующего рецепторы соматолиберина.

Аденомы гипофиза, сопровождающиеся гиперсоматропизмом, могут быть источником продукции пролактина, ТТГ, ЛГ, ФСГ и α-субъединицы.

Соматотропинома может быть составной частью синдрома множественных неоплазий типа 1 (МЭН-1).

Реже гиперсоматотропизм может быть следствием нарушения гипоталамической или другой центральной регуляции секреции гипота-

ламических нейрогормонов и избыточной продукции соматолиберина или дефицита соматостатина, что также реализуется гиперсоматотропизмом.

Наиболее редкими причинами акромегалии или гигантизма могут быть нарушения активности периферических соматомединов, оказывающих прямое влияние на рост периферических тканей и внутренних органов, или эктопическая продукция СТГ карциномами легкого, молочной железы, поджелудочной железы и яичников.

СТГ относится к крупномолекулярным гормонам белковой природы. Действие СТГ опосредовано соматомединами печени и реализуется на уровне клеток костного хряща, мышц и внутренних органов.

СТГ — анаболический гормон. На обмен белка действует путем активации транспорта аминокислот в клетки, включения аминокислот в белки митохондрий, микросом и ядер, содействуя гипертрофии органов и тканей, преимущественно мезенхимальных. При этом СТГ снижает способность тканей использовать глюкозу, переключая действие инсулина с углеводного обмена на белковый.

Действие СТГ на углеводный обмен заключается в активации распада гликогена, повышении активности инсулиназы печени, разрушающей инсулин, угнетении фермента гексокиназы. По сумме воздействия перечисленных факторов относится к диабетогенным гормонам. Действие на жировой обмен характеризуется активацией липолиза и торможением липогенеза. Избыток СТГ предрасполагает к гиперкальциемии и гиперфосфатемии.

С прогрессированием заболевания на фоне пролиферации происходят склеротические изменения в органах и тканях, что постепенно приводит к развитию органной недостаточности. Кроме того, длительная избыточная секреция СТГ ассоциирована с повышением риска развития неопластических процессов различной локализации.

Клиническая картина имеет принципиальные различия, в зависимости от возраста манифестации заболевания. Для гигантизма характерен быстрый рост, опережающий физиологические нормативы. Анаболический эффект СТГ может создавать эффект увеличения силы, физической активности, работоспособности, но по мере прогрессирования заболевания развивается дегенерация мышечных волокон, нарушается кровоснабжение тканей и анаболический эффект СТГ нивелируется, что приводит к нарастанию слабости.

Симптоматика акромегалии включает различные патологические синдромы, обусловленные:

- непосредственным избытком СТГ;

- внутричерепной гипертензией и компрессией черепно-мозговых нервов и области гипоталамуса;
- эндокринными расстройствами.

Симптомы избыточной секреции СТГ включают увеличение размеров частей тела — кистей рук, стоп, носа, нижней челюсти, скуловых костей, надбровных дуг. Увеличение нижней челюсти сопровождается изменением прикуса (прогнатизм) и увеличением межзубных промежутков (диастем).

Одновременно отмечается гипертрофия мягких тканей, в первую очередь лица: носа, губ, надбровных дуг, ушей, языка, кожи.

Гипертрофия потовых и сальных желез на фоне утолщения кожи приводит к уплотнению кожи, появлению глубоких складок, особенно на лице.

Перечисленные особенности сопровождаются существенными изменениями внешности, характеризующимися огрублением черт лица.

Утолщение голосовых связок и сдавление возвратного нерва приводят к изменению голоса (осиплость). Появляется синдром апноэ во сне.

Начальная гипертрофия мышц сменяется миопатией, а гипертрофия хрящевой ткани приводит к развитию артропатий и артралгий. Увеличение внутренних органов (спланхомегалия) не проявляется на начальных этапах заболевания, однако по мере прогрессирования патологического процесса склеротические процессы и нарушение кровоснабжения органов приводят к формированию органной недостаточности. Развивается артериальная гипертензия, которая на фоне миокардиодистрофии (концентрическая гипертрофия миокарда сменяется дилатационной) увеличивает риск развития сердечной недостаточности.

Симптомы внутричерепной гипертензии характеризуются упорными головными болями, плохо поддающимися лечению. Симптоматика компрессии черепно-мозговых нервов включает сужение полей зрения (битемпоральная гемианопсия вследствие компрессии хиазмы), нарушения зрения за счет отека и атрофии диска зрительного нерва, диплопию, нарушения обоняния, снижение слуха, птоз. Вовлечение в патологический процесс области гипоталамуса проявляется сонливостью, нарушениями терморегуляции, парестезиями.

Симптомы эндокринных нарушений характеризуются:

- развитием нарушений толерантности к глюкозе вплоть до манифестного сахарного диабета с характерной симптоматикой;
- гипертрофическими процессами в щитовидной железе с формированием многоузлового зоба;

- дисфункцией половых желез (нарушение менструального цикла у женщин или потенции у мужчин);
- гиперпластические процессы могут сопровождаться фиброзно-кистозной мастопатией, фибромиомой матки, поликистозом яичников у женщин или доброкачественной гиперплазией предстательной железы у мужчин;
- нарушение фосфорно-кальциевого обмена сопровождается развитием остеопении (гиперкальциийурия и гиперфосфатемия);
- изменения жирового обмена характеризуются развитием стойкой дислипидемии.

При прогрессивном росте аденомы гипофиза возможно развитие симптомов гипопитуитаризма — вторичного гипотиреоза, гипогонадизма и гипокортицизма. Как правило, соматотропные аденомы гипофиза — доброкачественные образования. Злокачественный рост клинически проявляется быстрым нарастанием симптоматики. В редких случаях возможна спонтанная ремиссия заболевания, которую объясняют кровоизлиянием в опухоль гипофиза.

Диагностика. Ранних специфических признаков заболевания практически нет. В стадии развернутой клинической симптоматики диагностика не представляет трудностей. Доказательным подтверждением диагноза служат:

1. Лабораторные показатели:
   - повышение содержания соматомедина С (ИФР-1) > 1,5 ЕД/л (норма — 0,3–1,4 ЕД/л);
   - увеличение содержания СТГ в крови > 5 нг/мл (норма 0,5–5,0 нг/мл) при неоднократных заборах крови в течение суток;
   - в сомнительных случаях проводятся функциональные пробы:
     - глюкозотолерантный тест с 75 г глюкозы: в норме уровень СТГ на фоне теста снижается, а при гиперсоматотропизме уровень СТГ не изменяется или возрастает;
     - тест с тиролиберином (500 мкг внутривенно): в норме уровень СТГ не изменяется, а при гиперсоматотропизме уровень СТГ возрастает на 50% и более.
2. Увеличение размеров турецкого седла при его визуализации (оптимальная методика визуализации МРТ, возможно использование КТ, рентгенографии области турецкого седла).
3. Дополнительные критерии диагностики в поздних стадиях болезни:
   - гиперкальциемия (> 3,0 ммоль/л);
   - гиперфосфатемия (> 1,6 ммоль/л);

- сужение полей зрения (битемпоральная гемианопсия), застойные соски зрительных нервов;
- нарушение теста толерантности к глюкозе или гипергликемия.

Дифференциальная диагностика

Гиперпаратиреоз. Общие признаки: увеличение и утолщение костей черепа. Отличия: гиперкальциемия, кистозные изменения костной ткани, спонтанные переломы, нефрокальциноз, полидипсия при гиперпаратиреозе.

Болезнь Педжета (деформирующий остеоартроз). Общие признаки: увеличение лобных и теменных костей. Отличия: при болезни Педжета нет висцеромегалии, нет разрастания мягких тканей, не увеличены размеры турецкого седла.

Гипотиреоз. Общие признаки: укрупнение черт лица, огрубение голоса. Отличия: брадикардия, артериальная гипотензия, сухость кожных покровов, гипотермия при гипотиреозе.

В подростковом возрасте — дифференциальная диагностика с наследственно-конституциональным высоким ростом. Общие признаки: высокорослость, интенсивный темп роста. Отличия: от гиперсоматотропного гигантизма — высокий рост родителей, нормальное содержание СТГ и физиологический ритм его секреции.

Лечение направлено на устранение избыточной секреции соматотропина. Методами выбора служат хирургическое лечение, лучевая терапия и медикаментозное лечение.

В качестве медикаментозной патогенетической терапии применяются аналоги соматостатина и агонисты дофамина. К аналогам соматостатина относятся: сандостатин лар (10–30 мг внутримышечно 1 раз в 30 дней), соматулин (30 мг внутримышечно 1 раз в 15 дней), октреотид (100 мкг подкожно 3 раза в день).

Агонисты дофамина также применяются в качестве медикаментозной терапии (бромкриптин, абергин, 10 мг 2—4 раза в день, каберголин, 0,5 мг 1 раз в день или 3 раза в неделю).

Симптоматическая терапия заключается в использовании гипотензивных и сахароснижающих средств, препаратов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен. В случаях необходимости проводится также коррекция функции щитовидной и половых желез.

При сужении полей зрения показано хирургическое лечение. В настоящее время применяется трансфеноидальный подход, использование которого существенно расширило показания для хирургического вмешательства и сделало этот метод методом первого выбора при определении тактики лечения гиперсоматотропином. В стадии развернутой клинической симптоматики проводятся одноразовая лучевая

терапия потоком протонных частиц в дозе 50–70 Гр или курс дистанционной γ-терапии в течение 30 и более дней с 2-недельным перерывом в суммарной дозе 40–50 Гр (по 1,5–2,0 Гр за сеанс).

Прогноз при своевременной диагностике и рациональной терапии для жизни и трудоспособности благоприятный.

1.2. Гипосоматотропизм (соматотропная недостаточность)

Абсолютная или относительная недостаточность соматотропного гормона, которая сопровождается в детском возрасте отставанием в росте (гипофизарный нанизм) и выраженными метаболическими нарушениями у взрослых.

Этиология и патогенез. Дефицит гормона роста может быть врожденным и приобретенным; абсолютным и относительным; органическим и идиопатическим; изолированным и в сочетанным с недостаточностью других тропных гормонов аденогипофиза.

Врожденный дефицит СТГ может быть:

- наследственным, т.е. обусловленным различными генетическими нарушениями;
- идиопатическим нарушением секреции соматолиберина;
- анатомическими дефектами формирования гипоталамо-гипофизарной зоны (аплазия или гипоплазия гипофиза, кистозная дегенерация гипофиза).

Развитие приобретенного дефицита СТГ возможно вследствие:

- опухолей гипоталамо-гипофизарной зоны (краниофарингеома, гамартрома, аденома гипофиза, герминома и т.д.) и других отделов мозга или супраселлярных кист;
- черепно-мозговой травмы, в том числе хирургической при нейрохирургических вмешательствах;
- нейроинфекций (менингит, энцефалит и т.д.);
- инфильтративных болезней (гистиоцитоз, саркоидоз, сифилис);
- сосудистой патологии (аневризмы сосудов гипофиза, апоплексия гипофиза);
- лучевых воздействий (облучение головы, реже шеи);
- токсических воздействий (химиотерапия).

Врожденный и приобретенный дефицит гормона роста, развивающийся вследствие перечисленных выше причин, абсолютный. Отно-

сительный дефицит СТГ — следствие периферической резистетности к гормону роста. Он развивается по причине генетических нарушений (патология гена рецепторов гормона роста — синдром Ларона); выработки биологически неактивного СТГ или резистентности к соматомедину (ИФР-1).

Патогенез дефицита СТГ связан с дефицитом действия гормона на уровне периферических тканей и эффекта соматомединов (ИФР-1 и ИФР-2), определяющих линейный рост, рост органов и тканей и другие метаболические эффекты. До последнего десятилетия дефицит гормона роста расценивался как прерогатива детского возраста вследствие основного и наиболее очевидного симптома заболевания — отставания линейного роста и физического развития детей, однако в настоящее время доказано, что у взрослых недостаток СТГ имеет клинические проявления, оказывающие заметное влияние на качество жизни.

Клиническая картина. Дефицит СТГ у взрослых характеризуется уменьшением мышечной массы вследствие гипо- и атрофии мышц, нарастанием массы тела за счет формирования висцерального ожирения. Снижение мышечной массы приводит к снижению мышечной силы и выносливости, больные жалуются на слабость, постоянную утомляемость. Одновременно снижается минерализация костной ткани вследствие повышения активности остеокластов и замедления процессов костного ремоделирования с развитием остеопении и остеопороза и повышением риска переломов. У больных с дефицитом СТГ снижается сердечный выброс вследствие миокардиодистрофии, что усугубляет плохую переносимость физических нагрузок, отмечается угнетение эмоциональных реакций, появляется тревожное или депрессивное состояние, нарушается память. У мужчин отмечается половая слабость, у женщин возможно нарушение фертильности. Перечисленные факторы приводят к значимому снижению качества жизни и могут сопровождаться социальной изоляцией больного.

Метаболические нарушения, характерные для дефицита СТГ у взрослых, характеризуются инсулинорезистентностью, гиперлипидемией и развитием атеросклероза, угнетением фибринолиза.

Диагностика. Диагноз дефицита СТГ устанавливается по клиническим признакам на основании данных анамнеза и по результатам лабораторного исследования. Для верификации причины заболевания проводятся дополнительные диагностические тесты.

Лабораторным подтверждение диагноза служат:

- снижение базального уровня СТГ, колебаний уровня СТГ в течение суток. Для получения доказательной основы проводятся

функциональные пробы с различными стимуляторами (инсулином, аргинином, клонидином, глюкагоном, L-допа, пиридостигмином). Методики проведения и интерпретация проб изложены в разделе «Эндокринные заболевания у детей и подростков».

- снижение уровня ИФР-I и связывающего его белка ИФР-СБ-3 — наиболее точный метод диагностики дефицита СТГ, при этом оптимально определение ИФР-СБ-3.

Лечение проводится синтетическим гормоном роста (соматотропин) в дозе 0,3 мг/сут у мужчин и 0,4 мг/сут у женщин внутримышечно. Побочные эффекты лечения — артралгии, периферические отеки, миалгии, парестезии — в большинстве случаев не приводят к отмене заместительной терапии, сопровождающейся существенным улучшением качества жизни.

1.3. Гипопитуитарный синдром (болезнь Симмондса, болезнь Шиена)

Заболевание, в основе которого лежит поражение гипоталамо-гипофизарной системы с выпадением функций аденогипофиза и вторичной недостаточностью периферических эндокринных желез. В зависимости от степени поражения выделяют пангипопитуитаризм (выпадение всех тропных функций гипофиза) и парциальный гипопитуитаризм (выпадение одной или нескольких функций гипофиза).

Этиология и патогенез. Исходя из классических принципов регуляции гипофизарных функций, могут быть выделены несколько различных этиопатогенетических механизмов нарушения функции гипофиза:

- нарушения кровообращения в области гипофиза после массивного кровотечения, тромбоэмболии или сепсиса (апоплексия гипофиза);
- опухоли гипоталамо-гипофизарной области, вызывающие компрессию гипофиза, метастазы опухолей в гипоталамо-гипофизарную зону, кистозные образования;
- травмы головы, в том числе нейрохирургические, в основном связанные с нарушением целостности ножки гипофиза;
- лучевые воздействия на гипоталамо-гипофизарную область;
- аутоиммунные гипофизиты, гранулематозные процессы (сифилис, саркоидоз), нейроинфекции;

- генетические синдромы (синдром Каллмана и др.);
- синдром «пустого» турецкого седла.

Развитие послеродового гипопитуитаризма связано с гипертрофией передней доли гипофиза во время беременности и нарушением соотношения массы гипофиза и его кровоснабжения, ангиоспазмами и ишемией, развивающимися после кровотечения.

В зависимости от патологического процесса, вызывающего заболевание, выделяют первичный (гипофизарный) и вторичный (гипоталамический) гипопитуитаризм. Тем не менее основное звено патогенеза — недостаточная секреция гормонов аденогипофиза (СТГ, ФСГ, ЛГ, пролактина, АКТГ, ТТГ), вызывающая угнетение функций периферических эндокринных желез с развитием вторичного гипогонадизма, гипокортицизма, гипотиреоза. Заболевание сопровождается нарушением биосинтеза белка, замедлением всасывания глюкозы в кишечнике и ухудшением распада гликогена. Нарушается и обмен липидов из-за недостаточной утилизации жира.

Дефицит СТГ проявляется различно в зависимости от возраста манифестации заболевания. В детском возрасте это, в первую очередь, отставание в росте, а во взрослом — атрофия мышц, спланхомикрия, снижение костной массы и т.д.

Доказано, что при развитии парциального гипопитуитаризма в первую очередь нарушается продукция гонадотропинов и СТГ.

Морфологические изменения характеризуются деструкцией, некрозом, дефектами развития передней доли гипофиза. Клиническая симптоматика пангипопитуитаризма развивается при поражении более 90% ткани аденогипофиза, в остальных случаях возможно развитие парциального гипопитуитаризма.

При вовлечении в патологический процесс ножки гипофиза возможно одновременное развитие несахарного диабета как следствие дефицита вазопрессина.

Клиническая картина. Ранние симптомы: заболевание начинается с признаков, отражающих недостаточность гонадотропной функции гипофиза. В подростковом возрасте развиваются признаки гипогонадотропного гипогонадизма с евнухоидными пропорциями тела и задержкой пубертата. Костный возраст отстает от календарного, задерживается окостенение гортанных хрящей, снижается обоняние. У мужчин снижаются либидо и потенция, уменьшаются размеры яичек, выпадают волосы на лице, в подмышечных впадинах, на лобке. У женщин снижается либидо, нарушается менструальный цикл, выпадают волосы в подмышечных впадинах и на лобке, уменьшаются молочные железы и развивается атрофия половых органов.

Развернутая клиническая симптоматика складывается из симптомов недостаточности периферических эндокринных желез (вторичный гипогонадизм, гипокортицизм, гипотиреоз), гормонов гипофиза (СТГ, пролактина) и гипоталамуса (вазопрессин, β-меланоцитостимулирующий гормон).

Недостаток АКТГ приводит к гипокортицизму с развитием типичной клинической картины, особенность которой — отсутствие гиперпигментации. Нарушение адекватного синтеза меланоцитостимулирующего гормона может приводить к гипопигментации кожи, ареол сосков.

Снижение секреции ТТГ проявляется развитием характерной, но не ярко выраженной, симптоматики гипотиреоза. В детском возрасте гипотиреоз способствует задержке физического и психического развития. У взрослых развивается гипотиреоз с характерными признаками. Задержка жидкости, характерная для гипотиреоза, как правило, не сопровождается развитием отечного синдрома.

Недостаточность секреции СТГ может быть причиной гипогликемических реакций, выраженной гипо- и атрофии мышечной ткани (гладкой и скелетной мускулатуры), слабости и адинамии, остеопении, спланхомикрии, прироста массы тела за счет жировой ткани. В детском и подростковом возрасте наблюдается выраженное замедление темпов роста.

Дефицит пролактина проявляется единственным клиническим симптомом — гипогалактией в послеродовом периоде.

При осмотре больные пониженного или нормального питания, кожа бледная, истонченная, сухая; резко выражена мышечная слабость, в большинстве случаев наблюдаются артериальная гипотензия, брадикардия, диспептические расстройства, остеопения и остеопороз, выражены признаки гипогонадизма.

Больные гипопитуитаризмом склонны к ортостатическим коллапсам.

В большинстве случаев отмечается симптоматика поражения периферической нервной системы в виде радикулоневритов или полиневритов, с выраженным болевым синдромом и центральной нервной системы, которые проявляются снижением эмоциональной активности, безучастностью к происходящим событиям, депрессией, неадекватными эмоциональными реакциями.

При опухолях гипофиза выявляются изменения со стороны глазного дна, битемпоральная гемианопсия. Возможно появление симптоматики, характерной для повышения внутричерепного давления. При поражении гипоталамуса могут выявляться несахарный диабет,

нарушение терморегуляции, аппетита и сна. При кровоизлияниях в опухоль гипофиза может развиваться синдром острого гипопитуитаризма с резкой головной болью, коллапсом, менингеальными симптомами, внезапным снижением зрения. В основе острой гипофизарной недостаточности лежит острый гипокортицизм и его возможное сочетание с гипотиреозом. Послеродовой гипопитуитаризм связан с некрозом передней доли гипофиза. Он известен как болезнь Симмондса (при массивном некрозе) или болезнь Шиена (при частичном поражении гипофиза с выпадением гонадотропной и тиреотропной функций).

Нарастание симптоматики гипопитуитаризма определяется особенностью развития патологического процесса (одномоментное массивное кровотечение и постепенный рост опухоли) и его распространенностью (тотальное или парциальное поражение гипофиза).

Диагностика и дифференциальная диагностика. Для подтверждения диагноза имеют значение анамнез (травмы, воспалительные заболевания, массивные кровопотери), последовательность развития клинических признаков, характер течения болезни. Для установления причин гипопитуитаризма необходима рентгенография черепа и турецкого седла. При подозрении на опухоль — эхоэнцефалография, компьютерная томография, МРТ.

Исследование глазного дна и полей зрения также способствует установлению причины заболевания.

Диагностические гормональные тесты: определение базального уровня гормонов гипофиза — ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, СТГ, пролактина, а также эстрадиола, тестостерона, тиреоидных гормонов (св. T_4 и св. T_3) и кортизола.

Важно помнить, что низкий базальный уровень гормонов периферических желез не имеет достоверного диагностического значения. Уточнение причины их снижения достигается проведением стимулирующих функциональных проб с хорионическим гонадотропином или кломифеном для оценки гонадотропной функции, с инсулином или клонидином для оценки соматотропной функции гипофиза, с тиротропином или рифатироином для оценки тиреотропной функции, с синактеном или метапироном для оценки кортикотропной функции.

Лабораторным подтверждением диагноза служат:

- снижение базального уровня ФСГ, ЛГ, АКТГ, ТТГ, СТГ, пролактина ниже нормальных значений (при оценке кортикотропной функции гипофиза рекомендуется исследование циркадного ритма, т.е. заборы крови должны проводиться неоднократно в течение суток);

- одновременное снижение уровней эстрадиола, тестостерона, кортизола, св. T_4 и св. T_3;
- снижение суточной экскреции кортизола с мочой.

В сомнительных случаях проводятся функциональные пробы:

- тест с тиреолиберином (200 мкг внутривенно) — при вторичном гипотиреозе уровень ТТГ через 30 мин не изменяется, а при первичном — уровень ТТГ возрастает на 50% и более;
- тест с тетракозактидом (синактеном, 1–24 АКТГ) (250 мг внутривенно) — при вторичном гипокортицизме уровень кортизола в крови повышается через 60 мин на 50%, а при первичном уровень кортизола не изменяется;
- тест с инсулиновой гипогликемией (0,1 МЕ/кг внутривенно) — тест считается информативным при достижении симптоматики гипогликемии и уровня гликемии < 2,2 ммоль/л. Введение глюкозы (40% — 20,0 внутривенно) приводит в норме к повышению базальных уровней АКТГ и кортизола, а при гипокортицизме — реакция АКТГ и кортизола отсутствует (данный тест может использоваться для оценки соматотропной функции гипофиза);
- тест с метопироном (метирапоном) (30 мг/кг орально в 24 ч) — в норме натощак уровни кортизола и 11-дезоксикортикортизола и АКТГ повышаются более чем на 50% от исходного, при вторичном гипокортицизме реакция отсутствует;
- тест с гонадолиберином (гонадорелин, 100 мкг внутривенно) — в норме уровни ЛГ и ФСГ возрастают, а при вторичном гипогонадизме реакция отсутствует;
- для оценки соматотропной функции гипофиза могут быть использованы тест с L-дофа (левопой), аргинином, клонидином.

Дополнительные критерии диагностики в поздних стадиях болезни:

- гипохромная или нормохромная анемия;
- тенденция к гипогликемии, уплощение кривой при нагрузке глюкозой;
- лейкопения, эозинофилия.

Дифференцировать гипопитуитаризм необходимо с нервной анорексией. Общие признаки: плохой аппетит, похудание. Отличия: двигательная активность, сохранность вторичных половых признаков, начало болезни — с сознательного стремления похудеть, обычно у молодых девушек.

Кроме того, необходимо проведение дифференциального диагноза с первичной недостаточностью гонад, надпочечников и щитовидной железы. Клинические отличия в большинстве случаев не позволяют

достоверно отдифференцировать уровень поражения (исключение составляет первичный гипокортицизм, при котором имеется выраженная гиперпигментация кожных покровов и слизистых), поэтому дифференциальный диагноз проводится по результатам лабораторного и инструментального обследования.

Лечение. Лечение проводится в виде заместительной терапии, а в случаях опухолей гипоталамо-гипофизарной зоны, воспалительных заболеваний проводится этиопатогенетическая терапия. Следует помнить, что устранение причины не приводит к излечению гипопитуитаризма, и необходимость в заместительной терапии сохраняется в течение длительного времени.

При назначении заместительной терапии следует учитывать очередность назначения различных гормональных препаратов. Первоочередная задача — коррекция гипокортицизма. После достижения компенсации начинают терапию гипотиреоза, гипогонадизма, гипосоматотропизма.

Для компенсации недостаточности коры надпочечников назначаются глюкокортикоиды (кортизон 25—50 мг/сут, гидрокортизон, 5—20 мг/сут, преднизолон 5—10 мг/сут). Как правило, больные вторичным гипокортицизмом нуждаются в сравнительно меньших дозах глюкокортикоидов, по сравнению с первичным гипокортицизмом. Прием минералокортикоидов, как правило, не показан в связи с достаточной минералокортикоидной функцией надпочечников, не подлежащей регуляции АКТГ. Контроль компенсации проводится по ликвидации клинических симптомов и лабораторным критериям (калий, натрий сыворотки крови, профиль уровня кортизола).

Недостаточность тиреотропной функции компенсируется после коррекции гипокортицизма систематическим приемом тироидных гормонов (левотироксин натрия в среднетерапевтической дозе). Лечение начинают с дозы 25—50 мкг/сут. Доза подбирается индивидуально по уровню свободного тироксина на фоне достаточности суточного профиля кортизола.

Коррекция гипогонадизма у женщин проводится в зависимости от возраста пациентки. У молодых женщин осуществляется назначением эстроген-гестагенных препаратов курсами по 3 недели с перерывами в 5—7 дней. Предпочтение отдается препаратам, содержащим этинилэстрадиол (марвелон, триквилар, силест, диане-35, фемоден, новинет и др.). Монотерапия эстрогенными препаратами может быть рекомендована в препубертатном возрасте и у взрослых женщин после проведения гистерэктомии. В возрасте после 40 лет рекомендуются препараты, содержащие «натуральные» эстрогены (17-β-эстрадиол,

эстрадиола валерат, эстриол-климонорм, цикло-прогинова, дивина, климен, содержащие эстрадиол, эстриол и др.). В постменопаузальном периоде (после 50 лет) при отсутствии противопоказаний гормональные препараты рекомендуются только в случаях выраженных проявлений климактерического синдрома. Назначаются в постоянном режиме под контролем состояния органов малого таза (с учетом толщины эндометрия) и молочных желез (ультразвуковая сонография и маммография), а также коагулограммы, показателей обмена липидов и функционального состояния печени и почек.

У мужчин лечение гипогонадизма проводится препаратами андрогенов. В молодом возрасте (препубертат, пубертат) показано лечение хорионическим гонадотропином (1000–2000 МЕ 2–3 раза в неделю внутримышечно, курсами по 2 месяца) в сочетании с малыми дозами андрогенов. В дальнейшем используются оральные, внутримышечные и трансдермальные формы тестостерона, которые назначаются в постоянном режиме. После обеспечения компенсации половой функции и необходимости восстановления фертильности возможно лечение хорионическим гонадотропином.

В последние годы для компенсации дефицита соматотропина широко используется назначение генно-инженерных препаратов гормона роста.

Прогноз при адекватной заместительной гормональной терапии благоприятен для жизни и трудовой деятельности.

1.4. Гормонально-неактивные аденомы гипофиза

Аденомы гипофиза, не сопровождающиеся явными клиническими проявлениями повышения секреции тропных гормонов гипофиза. До внедрения в клиническую практику иммуногистохимических методов анализа удаленных аденом гипофиза и отсутствия современных методик определения уровней гормонов *in vitro*, считалось, что до 80% выявляемых аденом гипофиза не имеют гормональной активности. В настоящее время, благодаря прогрессу в гормональных и иммуногистохимических исследованиях, считается, что гормонально-неактивные аденомы гипофиза составляют лишь около 30% всех выявленных аденом гипофиза.

В большинстве случаев диагностированные ранее гормонально-неактивные аденомы гипофиза содержали гранулы гликопротеидов,

в частности ЛГ или ФСГ, количество которых не позволяло изменить секрецию гормонов в кровоток и вызвать клинически значимые функциональные нарушения, или неспецифичные для каждого гликопротеидного гормона полипептидные цепочки (α-цепи).

Доказано, что крупные аденомы гипофиза могут продуцировать изолированные и неспецифичные α-субъединицы при сохранении практически нормальной продукции β-субъединиц, имеющих выраженную специфичность и отличных для каждого гликопротеидного гормона.

Этиология и патогенез. Этиология аденом гипофиза окончательно не выяснена. В то же время доминирует мутационно-соматическая гипотеза этиопатогенеза гормонально-неактивных аденом гипофиза, утверждающая, что опухоль развивается вследствие соматической мутации (например, *gsp* или *ras*), и является моноклональной, несмотря на поликлональность ткани гипофиза.

В качестве инициирующих факторов трансформации клеток и последующей мутации рассматриваются нарушения гормонопоэза гипоталамуса и продукции нейротрансимиттеров, т.е. гормональная дисрегуляция. В связи с вышеуказанным фактом максимальной вероятности индукции ЛГ и ФСГ в большинстве случаев гормонально-неактивныой аденомы гипофиза, факторами, инициирующими патологический процесс, могут быть гиперреактивность яичников у женщин или гиперплазия яичек с повышением уровня тестостерона у мужчин. При этом базальные уровни гормонов могут оставаться в нормальных пределах, а нарушения секреции характеризуются изменением частоты пульсации и амплитуды выброса гонадолиберинов.

Принято считать, что все аденомы гипофиза сопровождаются субклиническими секреторными нарушениями, поэтому термин «гормонально-неактивная аденома гипофиза» не отражает истинной картины. Эта точка зрения нашла подтверждение в морфофункциональной классификации гормонально-неактивных аденом гипофиза, согласно которой выделяют немые кортикотрофные, соматотрофные, гонадотрофные, лактотрофные, тиреотрофные и смешанные аденомы; онкоцитому и ноль-клеточную аденому (не выявлены специфические маркеры).

Кроме того, гормонально-неактивные аденомы гипофиза способны синтезировать ростовые факторы, стимулирующие рост объемного образования.

Патогенез и клиническая картина гормонально неактивных аденом гипофиза определяются наличием или отсутствием гипофизарной недостаточности (парциальной или тотальной) и нейроофтальмоло-

гической симптоматики, обусловленной локализацией и размерами опухоли.

Клиническая картина. Эндокринные нарушения характеризуются синдромом парциальной или тотальной гипофизарной недостаточности и/или гиперпролактинемии. Поскольку размеры гормонально-неактивной аденомы гипофиза, как правило, большие, первыми (ранними) симптомами заболевания бывают нейроофтальмологические симптомы:

- упорные головные боли (цефалгический синдром) вследствие нарушения ликвороотока;
- снижение памяти, утомляемость, слезливость, снижение работоспособности (церебростенический синдром);
- диспептические проявления в виде тошноты, рвоты, не связанные с приемом пищи;
- нарушение полей зрения в виде битемпоральной гемианопсии или квадрианопсии, реже паралич глазодвигательных нервов.

Нейроофтальмологическая симптоматика обусловлена сравнительно большими размерами гормонально-неактивных аденом гипофиза, как правило, выявляемых в виде макроаденом (более 10 мм в диаметре) и характеризующихся прогрессивным ростом.

Клиническая картина гипопитуитарной недостаточности определяется признаками дефицита различных гормонов (СТГ, АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ).

Кроме того, достаточно часто регистрируется умеренная гиперпролактинемия, являющаяся результатом компрессии ножки гипофиза и нарушения поступления из гипоталамуса пролактин-ингибирующего фактора — дофамина или опухолевой секрецией неидентифицированных пептидов, способных стимулировать пролактотрофы. Клинические проявления характеризуются персистирующей галактореей-аменореей.

Вследствие сдавления ножки гипофиза возможно развитие дефицита вазопрессина с характерной симптоматикой несахарного диабета — первичной полиурией.

В то же время в связи с широким использованием для визуализации гипофиза методов высокого разрешения (МРТ) существенно возрастает вероятность выявления микроаденом (менее 10 мм в диаметре) гипофиза или сомнительных заключений («нельзя исключить аденому гипофиза») без признаков гормональной активности. Следует иметь в виду, что отсутствие нейроофтальмологической симптоматики и гормональных нарушений при визуализации объемного процесса требует

динамического наблюдения за размерами образования и функционального состояния гипофиза.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагноз гормонально-неактивной аденомы гипофиза устанавливается по результатам сопоставления данных МРТ или КТ (выявление аденомы гипофиза) и гормонального тестирования.

Визуализация гипофиза может быть проведена посредством боковой краниографии (макроаденома характеризуется деформацией спинки турецкого седла, его остеопорозом, двухконтурностью дна селлярной ямки с четким нижним контуром и преселлярной пневматизацией). Оптимальный метод визуализации гипофиза — МРТ, позволяющая оценить размеры гипофиза, его структуру и дифференцировать аденому гипофиза от «пустого» турецкого седла.

МРТ позволяет оценить взаимоотношения аденомы гипофиза с окружающими тканями, что имеет принципиальное значение при выборе тактики лечения. При наличии противопоказаний для проведения МРТ (наличие водителя ритма или металлических скоб на сосудах головного мозга) метод выбора — КТ.

Гомогенное усиление сигнала, характерное для гормонально-неактивных аденом гипофиза, может сопровождаться кальцификацией опухоли. При наличии кистозных образований или некротических очагов появляются очаги неоднородности (нарушение гомогенного усиления сигнала).

Облигатный метод исследования — офтальмологический осмотр с оценкой состояния глазного дна (состояние диска зрительного нерва) и полей зрения.

Лабораторная диагностика включает оценку базальных уровней тропных гормонов (пролактин, свободный тироксин и ТТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ, кортизол), суточного диуреза, относительной плотности мочи и осмолярности плазмы. Для уточнения снижения функциональной активности гипофиза проводятся функциональные пробы (см. «Гипопитуитаризм»).

Следует отметить, что гиперпролактинемия, характерная для гормонально-неактивной аденомы гипофиза, не характеризуется высокими уровнями пролактина. При динамическом наблюдении отмечается несоответствие размеров и темпа роста опухоли относительно стабильным показателям пролактина.

Дифференциальная диагностика проводится с различными опухолями хиазмально-селлярной зоны, первичными поражениями периферических эндокринных желез.

Окончательный диагноз может быть установлен по результатам томографических исследований, подтверждающих наличие аденомы гипофиза, в сочетании с сохранной функцией гипофиза либо гипопитуитаризмом, либо невысокой гиперпролактемией.

Лечение. Тактика лечения определяется размерами объемного образования гипофиза и функциональными нарушениями гипофизарных функций. Наличие макроаденомы гипофиза является показанием для проведения селективной трансфеноидальной аденомэктомии. При наличии нейроофтальмологических симптомов или выраженного повышения внутричерепного давления тактика и объем хирургического вмешательства определяется нейрохирургом.

Считается, что послеоперационная лучевая терапия способна снизить риск рецидива опухоли

Нарушение гипофизарных функций корригируется заместительной терапией в зависимости от выявленных нарушений и/или назначением агонистов дофамина при наличии гиперпролактиемии (подробная тактика лечение рассматривается в соответствующих разделах).

Существует мнение, что длительное использование агонистов дофамина оказывает ингибирующий эффект на рост опухоли после хирургического лечения, однако уровень доказательности этого утверждения сомнителен.

1.5. Несахарный диабет

Заболевание, характеризующееся синдромом полиурии, обусловленным снижением способности почек концентрировать мочу вследствие абсолютного или относительного дефицита антидиуретического гормона — вазопрессина.

Этиология и патогенез. Абсолютный дефицит вазопрессина приводит к развитию центрального (гипоталамо-гипофизарного) несахарного диабета (НД).

Причинами абсолютного дефицита вазопрессина могут быть нейроинфекции, инфекционные заболевания (ангина, скарлатина, сифилис, коклюш, ревматизм), черепно-мозговые травмы (в том числе, нейрохирургические вмешательства в области гипоталамуса и ножки гипофиза), опухоли мозга (краниофарингиомы, менингиомы, пинеаломы, тератомы, аденомы гипофиза и др.), аутоиммунные процессы, метастазы карциномы щитовидной и молочной желез или бронхогенного рака легкого. Причиной НД могут быть лейкоз, эритромиелоз, лимфогранулематоз. Достаточно часто (до 1/3) причина НД остается

неустановленной (идиопатический НД). Идиопатический НД может быть генетически детерминирован (нарушении 20-й хромосомы) и ассоциирован с другими патологическими состояниями (сахарным диабетом, атрофией зрительных нервов, тугоухостью, атонией мочевого пузыря — синдром DIDMOAD). Наследуется НД аутосомно-рецессивно.

Патогенез центральной формы НД определен последовательными нарушениями выработки вазопрессина в нейросекреторных ядрах переднего гипоталамуса, его поступления по супраоптико-гипофизарному тракту в заднюю долю гипофиза и выделения в кровь. Вазопрессин относится к группе пептидных гормонов. Рецепторы к нему расположены в клетках дистальных отделов почечных канальцев. Механизм действия вазопрессина заключается в регуляции осмотического давления плазмы.

При недостатке вазопрессина нарушается реабсорбция осмотически свободной воды, что приводит к выведению из организма жидкости (полиурия), повышению осмотического давления плазмы, раздражению гипоталамического центра жажды и вторичному развитию полидипсии.

Кроме центральной формы НД описан почечный НД, обусловленный патологией нефрона либо ферментативными дефектами, нарушающими эффекторное действие вазопрессина и реализующимися нарушением реабсорбции первичной мочи в дистальных отделах почечных канальцев. Почечный НД может быть следствием первичной почечной патологии или наследственности (наследуется по Х-хромосоме рецессивно).

Клиническая картина. Ранние признаки — полиурия (диурез более 3–6 л/сут), полидипсия, утомляемость.

В стадии развернутой клинической симптоматики наблюдаются похудание, сухость кожи и слизистых, растяжение и опущение желудка вследствие избыточного потребления жидкости, увеличение объема мочевого пузыря и чашечно-лоханочной системы почек, уменьшение слюноотделения; у детей — никтурия в сочетании с диареей, отставание в росте и развитии вторичных половых признаков. При выраженном дефиците вазопрессина диурез может достигать 20 л и более.

Состояние ухудшается при ограничении приема жидкости. Развивается синдром дегидратации — появляются головная боль, сухость слизистых оболочек, тахикардия, снижается артериальное давление, тошнота, рвота, лихорадка, психомоторное возбуждение, сопровождающиеся характерными лабораторными изменениями (сгущение крови, гипернатриемия).

Другие симптомы обусловлены причиной, вызвавшей недостаточность вазопрессина, и могут быть весьма вариабельны (гипоталамические кризы, нарушения зрения, головные боли и др.).

Диагностика. Критерии диагностики — диурез от 5 до 20 л/сут и более; удельный вес мочи — < 1005; признаки сгущения крови (эритроцитоз, высокий гематокрит); повышение осмолярности плазмы > 290 мОсм/л (норма — 285 мОсм/л) и гипоосмолярность мочи < 300 мОсм/л. Уменьшение уровня вазопрессина в плазме (норма 0,6–4,0 нг/л) не считается достоверным критерием верификации диагноза в клинической практике.

В сомнительных случаях проводится проба с воздержанием от приема жидкости под наблюдением врача. Критерии оценки пробы: количество выделенной мочи и ее удельный вес, артериальное давление, частота пульса, масса тела, общее самочувствие.

Уменьшение диуреза, повышение удельного веса мочи до 1011 и более, стабильность пульса, артериального давления и массы тела при хорошем самочувствии свидетельствуют против НД.

Для НД характерно сохранение гипоосмолярности мочи и полиурия во время проведения пробы, снижение артериального давления, учащение пульса, плохое самочувствие (нарастание слабости, головокружение).

Дифференциальная диагностика. *Психогенная полидипсия.* Общие признаки: жажда и полиурия. Отличия: психогенная полидипсия встречается преимущественно у женщин, развитие заболевания постепенное, без изменения общего состояния. При ограничении жидкости диурез снижается и увеличивается плотность мочи. Отсутствуют признаки сгущения крови, проба с ограничением жидкости не вызывает признаков дегидратации.

Полиурия при хронической недостаточности функции почек (ХПН). Общие признаки: обильный диурез, жажда. Отличия: мочевой синдром, высокое диастолическое давление, повышение уровня мочевины крови и анемия наблюдаются при ХПН, а при несахарном диабете эти признаки отсутствуют.

Декомпенсированный сахарный диабет. Общие признаки: полиурия, полидипсия; отличия: высокая плотность мочи, гликозурия, гипергликемия наблюдаются при сахарном диабете.

Нефрогенный несахарный диабет. Общие признаки: полиурия, полидипсия, низкая плотность мочи, сгущение крови, дегидратация. Отличия нефрогенного несахарного диабета заключаются в отсутствии эффекта от адиуретина, так как данное заболевание обусловлено генетически детерминированной нечувствительностью рецепторов клеток почечного нефрона к вазопрессину.

Лечение. В настоящее время для лечения НД в качестве заместительной терапии успешно используется адиуретин (десмопрессин) — синтетический аналог вазопрессина. При интраназальном применении начало действия проявляется уже через 30 мин после закапывания в носовые ходы, продолжительность — от 8 до 18 ч. Суточная доза колеблется от 10 до 20 мкг 1 или 2 раза в день для взрослых. Доза для детей в 2 раза меньше.

1 капля содержит 3,5 мкг препарата. Для достижения терапевтического эффекта необходимо, чтобы слизистая оболочка носа не была повреждена или отечна. Кроме того, форме десмопресина в виде назального спрея предпочтение отдается при наличии у пациента заболеваний желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания или сопровождающихся раздражающим эффектом оральных препаратов, полиурии и полидипсии после операций в области гипофиза, длительной ликвороррреи после нейрохирургического лечения.

Альтернативной формой десмопрессина служит десмопрессин в таблетках для орального приема по 0,1–0,2 мг. Эта форма предпочтительна при хронических ринитах, синуситах, острых респираторно-вирусных заболеваниях, аллергических ринитах, отеке слизистой оболочки носа и непереносимости десмопрессина в форме спрея.

Десмопрессин выпускается также в ампулах по 1 мл (4 мкг препарата) и может быть введен внутримышечно или внутривенно. При передозировке препарата наблюдаются задержка жидкости, боли в животе, судороги, повышение АД, бронхоспазмы.

Негормональная терапия. Хлорпропамид усиливает секрецию вазопрессина и повышает чувствительность к нему клеток канальцев почек, поэтому может быть использован в лечении почечной формы НД. Суточная доза — от 0,1 до 0,25 г. Возможны побочные эффекты в виде гипогликемических реакций. Для их профилактики рекомендуются увеличение углеводов в рационе и частый прием пищи.

Секрецию вазопрессина могут стимулировать также клофибрат, нестероидные противовоспалительные препараты, препараты лития, гетретол.

При нефрогенном НД могут оказать эффект диуретики тиазидного ряда, усиливающие реабсорбцию жидкости в дистальных отделах канальцев.

При наличии опухоли мозга со сдавлением гипоталамической области вопрос о тактике лечения решается совместно с нейрохирургом. Выявление неврологической или другой причины НД требует адекватной терапии выявленной патологии.

Прогноз зависит от этиологии, заболевание протекает хронически.

1.6. Синдром гиперпролактинемии

Симптомокомплекс, обусловленный избыточной секрецией пролактина гипофизом, сопровождающийся гипогонадизмом и галактореей.

Этиология и патогенез. Выделяют физиологическую и патологическую гиперпролактинемию. Физиологическая гиперпролактинемия развивается при беременности, лактации, у новорожденных. Патологическая гиперпролактинемия может быть следствием:

- первичной изолированной гиперпродукции пролактина гипофизом — вследствие пролактиномы (микро- или макроаденомы гипофиза) или изолированной гиперпродукции пролактина гипофизом без наличия локальных изменений гипофиза (эссенциальная гиперпролактинемия);
- сочетания гиперпролактинемии с другими заболеваниями гипоталамо-гипофизарной системы (соматотропиномы, кортикотропиномы, гонадотропиномы, тиротропиномы, синдром «пустого» турецкого седла, неактивные аденомы гипофиза, краниофарингиомы, менингиомы, глиомы, саркоидоз, гистиоцитоз Х, аутоиммунный лимфоцитарный гипофизит и др.);
- симптоматической гиперпролактинемии при заболеваниях эндокринной системы (первичный гипотиреоз, синдром поликистозных яичников, эстрогенпродуцирующие опухоли, врожденная дисфункция коры надпочечников);
- симптоматической гиперпролактинемии при печеночной и почечной недостаточности;
- ятрогенной гиперпролактинемии (антидофаминергические средства — нейролептики и противорвотные; исчерпывающие запасы дофамина — резерпин; ингибиторы синтеза дофамина — метилдопа, левопа, карбидора; наркотики — опиаты, морфин, кокаин, героин; антагонисты гистаминовых H_2-рецепторов — циметидин, ранитидин, фамотидин; трициклические антидепрессанты, ингибиторы захвата моноаминоксидазы — амитриптилин, мелипрамин, анафранил, аророкс; серотонинергические средства — амфетамины, галлюциногены; эстроген-содержащие препараты; антагонисты кальция — верапамил);
- симптоматической гиперпролактинемии у спортсменок.

По степени выраженности различают бессимптомную и манифестную гиперпролактинемию.

Длительная стабильная гиперпролактинемия приводит к блокаде цикличности секреции ЛГ и ФСГ гипофизом и развитию дисфункции

яичников, гипоэстрогении, ановуляции и нарушению менструального цикла у женщин (гиперпролактинемический гипогонадизм). У мужчин в результате гиперпролактинемии снижается либидо. Кроме того, проявляется прямой эффект гиперпролактинемии – галакторея. Поскольку синдром гиперпролактинемии реализуется через гипогонадизм, основные патогенетические эффекты обусловлены дефицитом эстрогенов.

Клиническая картина. Клинические проявления синдрома гиперпролактинемии весьма вариабельны, однако включают 2 основных клинических проявления: гипогонадизм и галакторею.

Поскольку синдром гиперпролактинемии чаще регистрируется у женщин, основные проявления его варьируют в зависимости от возраста манифестации заболевания или периода жизни. В пубертате — это задержка менархе, нерегулярный менструальный цикл, реже — аменорея. У женщин основная жалоба — нарушения менструального цикла по типу олигоопсоменореи вплоть до аменореи (в большинстве случаев вторичной), бесплодие (первичное или вторичное). В начале заболевания возможно сохранение менструаций с ановуляторным циклом.

При наступлении беременности возможны самопроизвольные аборты в раннем сроке беременности.

Социальная значимость названных проявлений синдрома гиперпролактинемии приводит к редкой фиксации внимания больных на другие жалобы: снижение либидо, нарушение оргазма вплоть до аноргазмии, сухость слизистой влагалища и затруднения при половом акте. Около 25% больных отмечают незначительно выраженный гирсутизм (избыточный рост волос на лице, вокруг сосков, по белой линии живота). При манифестации заболевания в послеродовом периоде основная жалоба — непрекращающаяся лактация, которая зачастую сопровождается снижением массы тела. При гинекологическом осмотре выявляются признаки, характерные для возрастного периода развития гипогонадизма.

У мужчин симптоматика гипогонадизма в большинстве случаев проявляется снижением либидо и потенции (эректильная дисфункция), бесплодием (вследствие олигоспермии). Возможно снижение выраженности вторичных половых признаков.

Вторая группа симптомов связана с появлением галактореи. Степень выраженности галактореи варьирует от единичных капель при надавливании на ореол соска (обнаруживается только при осмотре) до обильной спонтанной лактореи, сопровождающейся очевидными жалобами. С течением заболевания интенсивность лактореи снижается,

что обусловлено инволютивными изменениями в молочных железах и замещением железистой ткани жировой. Макромастия для гиперпролактинемии — не характерный синдром. При манифестации заболевания в пубертатном периоде развитие молочных желез останавливается на уровне развития ювенильной молочной железы. У мужчин возможны, но не обязательны гинекомастия и галакторея.

При синдроме гиперпролактинемии вследствие развития микро- или макроаденомы гипофиза возможно появление неврологической симптоматики: головных болей, головокружений, нарушений зрения, симптомов внутричерепной гипертензии. Выраженность неврологической симптоматики находится в прямой зависимости от размеров аденомы гипофиза. У женщин частота макроаденом гипофиза, сопровождающихся неврологической симптоматикой, регистрируется значительно реже, чем у мужчин.

Кроме того, можно отметить развитие метаболических нарушений вторичного характера — снижение минеральной плотности кости и костной массы с развитием остеопении или остеопороза; инсулинорезистентность.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагноз синдрома гиперпролактинемии устанавливается по сопоставлению жалоб, результатов клинического осмотра и лабораторного исследования. Основной лабораторный признак — повышение уровня пролактина > 20 нг/мл или 400 мЕд/л у мужчин и > 25 нг/мл или 500 мЕд/л у женщин.

При выявлении гиперпролактинемии > 200 нг/мл или 4000 мЕд/л следует учитывать, что такие уровни пролактина наиболее характерны для макроаденомы гипофиза. В сомнительных случаях могут быть использованы стимуляционные фармакологические тесты, однако их информативность невысока.

Тест с тиролиберином (200–500 мкг внутривенно): у здоровых уровень пролактина возрастает через 15–30 мин на более чем 100% от исходного, а при наличии аденомы прирост отсутствует или его степень существенно ниже.

Тест с метоклопрамидом (метоклопрамид 10 мг внутривенно): у здоровых уровень пролактина возрастает через 15–30 мин в 10–15 раз от исходного, а при наличии аденомы прирост отсутствует или его степень существенно ниже (при назначении метоклопрамида в дозе 20 мг орально длительность теста увеличивается до 4 ч).

После определения уровня пролактина внимательно анализируется анамнез для исключения в первую очередь симптоматических и ятрогенных гиперпролактинемий, что позволяет определить дальнейший план обследования (оценка функционального состояния

щитовидной железы, оценка функции и структуры яичников, яичек и предстательной железы, функции печени и почек и т.д.). По исключению симптоматических и ятрогенных форм гиперпролактинемии проводится визуализация гипофиза для выявления микро- или макроаденомы гипофиза и установления причины первичной или сочетанной с другой гипоталамо-гипофизарной патологией гиперпролактинемии. Оптимальным методом визуализации гипофиза является МРТ (информативность КТ незначительно ниже).

Дифференциальный диагноз проводится с различными формами бесплодия, объемными процессами гипоталамо-гипофизарной зоны, первичным гипотиреозом и т.д.

Лечение. Основным методом лечения является полусинтетический алкалоид спорыньи агонист дофамина — бромкриптин, который оказывает блокирующее действие на выделение пролактина и снижает частоту митозов в пролактотрофах, вызывая замедление роста аденом гипофиза и редукцию их размеров. Восстановление секреции пролактина приводит к нормализации цикличных ритмов секреции гормонов гипоталамуса, гипофиза и половой функции. Бромкриптин назначают в дозе 1,25—10 мг/сут (редко необходимая доза бромкриптина достигает 20 мг/сут). Суточную дозу разделяют минимум на 2 приема (длительность действия 12 ч) и определяют по степени снижения уровня пролактина, который контролируют при титровании дозы 1 раз в 2 недели.

Побочные явления (слабость, тошнота, головокружения, ортостатическая гипотензия) в большинстве случаев не требуют прекращения приема препарата и уменьшаются при назначении антидофамиергических противорвотных препаратов (метоклопрамид).

При нормализации уровня пролактина восстанавливается фертильность, поэтому возможно наступление беременности, о чем должны быть предупреждены больные. При наступлении беременности бромкриптин отменяют, несмотря на доказанность отсутствия тератогенного и абортивного действия. Исключение составляют женщины, у которых во время беременности проявляется симптоматика роста аденомы гипофиза (хиазмальный синдром).

Альтернативный метод лечения — назначение каберголина в дозе 0,25—4,5 мг в неделю. С учетом длительности действия препарата (период полувыведения составляет 68 ч у здоровых и достигает 115 ч у больных гиперпролактинемией) каберголин принимают 2—3 раза в неделю. В начале терапии каберголином необходимо провести тест на беременность, так как препарат противопоказан при беременности. После восстановления менструального цикла при планировании

беременности лечение каберголином должно быть прекращено (не доказано отсутствие негативных влияний на плод).

При лечении агонистами дофамина в большинстве случаев достигается медикаментозная ремиссия заболевания. 5–10% аденом гипофиза регрессируют на фоне лечения бромкриптином или каберголином (реже спонтанно), поэтому каждые 2–3 года следует прекращать лечение на 1–3 месяца, проводить реклассификацию диагноза и определять необходимость продолжения терапии. Контроль МРТ гипофиза рекомендуется проводить 2 раза в год при выявлении диагноза и далее — 1 раз в год.

В случае отсутствия восстановления фертильности на фоне нормализации уровня пролактина рекомендуется дополнительная терапия — стимуляция овуляции кломифеном или гонадотропинами, антиандрогены у женщин, андрогены — у мужчин.

При неэффективности медикаментозного лечения может быть рекомендовано оперативное лечение. Ограниченность показаний к хирургическому лечению, несмотря на широкое использование трансфеноидального доступа к опухоли, обусловлена высокой частотой рецидивов (более 30%).

Показания для хирургического лечения:

- рефрактерность к агонистам дофамина (потребность в дозе бромкриптина превышает 20 мг/сут или каберголина 3,5 мг);
- непереносимость агонистов дофамина;
- аденомы гипофиза с супраселлярным ростом и признаками компрессии хиазмы и/или повышения внутричерепного давления;
- опухоли гипоталамо-гипофизарной зоны с прорастанием в сфеноидальный синус и/или сопровождающиеся ликвореей.

Прогноз для жизни благоприятный. В большинстве случаев достигается восстановление фертильности. Длительные ремиссии после беременности отмечаются в 20% случаев и более.

1.7. Синдром «пустого» турецкого седла

Синдром «пустого» турецкого седла — недостаточность диафрагмы турецкого седла, сопровождающаяся пролабированием супраселлярной цистерны в полость турецкого седла, деформацией (распластыванием) гипофиза по стенкам и возможными эндокринными и нейроофтальмологическими нарушениями. Синдром «пустого» турецкого седла может быть проявлением различных патологических процессов — ин-

траселлярного арахноидального дивертикула, интраселлярной кисты, первичной арахноидальной кисты, интрасселлярной субарахноидальной грыжи и интраселлярной локализации цистерны.

Этиология и патогенез. Причинами «пустого» турецкого седла могут быть:

- инфекционные заболевания, сопровождающиеся развитием воспалительного процесса в гипоталамо-гипофизарной области;
- местные и общие нарушения кровообращения;
- ятрогенные влияния (лучевая терапия, хирургические вмешательства, длительный прием агонистов допамина, оральных контрацептивов или неадекватной дозы различных видов заместительной гормональной терапии);
- опухоли гипоталамо-гипофизарной зоны;
- некомпенсированные гипофункции периферических эндокринных желез.

Кроме того, имеют значение наследственность (неполноценность соединительной ткани), аутоиммунные патологические процессы (аутоиммунный гипофизит) и некоторые физиологические процессы (беременность, менопауза). В соответствии с названными причинами выделяют первичную или вторичную, т.е. развившуюся после хирургического вмешательства, лучевой терапии и лекарственного лечения недостаточности диафрагмы турецкого седла.

Патогенетический механизм формирования первичного синдрома «пустого» турецкого седла обусловлен анатомическими особенностями турецкого седла и недостаточностью его диафрагмы с увеличением отверстия, последующими изменениями структуры субарахноидального пространства, возбуждением ликворной пульсации и уплощением и прижатием гипофиза к стенкам турецкого седла. Объем селлярной ямки, как правило, увеличивается и происходит частичное или, реже, полное заполнение ее ликвором.

Кроме того, выделяют факторы, усугубляющие недостаточность селлярной диафрагмы — повышение внутричерепного давление различной этиологии; спонтанные некрозы опухолей гипофиза; кисты гипофиза; физиологическая (многократные беременности, длительная лактация) или патологическая (длительный прием контрацептивов, неадекватной дозы различных видов заместительной гормональной терапии) гиперплазия гипофиза.*

Клиническая картина. Исходя из перечисленных причин и особенностей патогенеза «пустого» турецкого седла, очевидно, что клинические проявления могут быть весьма разнообразны и включают:

- эндокринные нарушения, обусловленные изменением функции гипофиза (компрессия секреторных клеток или сдавление ножки с нарушением гипоталамической регуляции);
- нейроофтальмологические нарушения, обусловленные вовлечением в патологический процесс гипоталамической зоны и проводящих путей и нервов, нарушением ликвороотгока.

Эндокринные нарушения не облигатны, они выявляются приблизительно у 50% пациентов в виде изменений функциональной активности тропных гормонов гипофиза (пролактина, СТГ, АКТГ, ТТГ, реже ЛГ и ФСГ) и вазопрессина, вплоть до пангипопитуитаризма. Следует отметить, что в большинстве случаев степень дефицита тропных гормонов соответствует уровню субклинических проявлений патологических процессов и не характеризуется яркой клинической симптоматикой.

Наиболее часто регистрируется умеренная гиперпролактинемия, сопровождающаяся снижением ЛГ и ФСГ с проявлениями синдрома персистирующей галактореи-аменореи и, соответственно, гипогонадизма. Вместе с тем уровень пролактина может незначительно превышать нормальные значения и половая функция в ряде случаев остается сохранной.

Достаточно часто синдром «пустого» турецкого седла сопровождается снижением базальной и стимулированной секреции СТГ. При этом клинические проявления зависят от возраста развития и манифестации патологии. В детском возрасте основное проявление — отставание в росте. Это подтверждается частой регистрацией «пустого» турецкого седла при дефиците гормона роста в детском возрасте. У взрослых явной и достоверной симптоматики дефицита гормона роста в подобных случаях не обнаруживается.

Вторичный гипотиреоз, как следствие дефицита ТТГ, имеет скудные проявления, так как степень выявляемых нарушений в большинстве случаев имеет субклинический характер. Следует отметить, что при первичном некомпенсированном гипотиреозе может развиться компенсаторная аденома гипофиза, сопровождающаяся синдромом «пустого» турецкого седла.

Вторичный гипогонадизм характеризуется нарушением фертильности вследствие олиго- или аменореи у женщин или снижения либидо и олигоспермии у мужчин. В детском возрасте отмечается нарушение своевременного полового развития.

Адренокортикотропная функция гипофиза чаще сопровождается вторичным гипокортицизмом. В то же время описаны случаи гиперкортицизма с характерной развернутой клинической симптоматикой.

Возможно развитие дефицита вазопрессина с характерной симптоматикой несахарного диабета — первичной полиурией.

Нейроофтальмологические признаки также не облигатны и не абсолютно специфичны, хотя частота их регистрации превышает частоту регистрации эндокринных нарушений.

Возможны вегетативные нарушения с разнообразными проявлениями — тахикардия, нарушения потоотделения, лабильность пульса и артериального давления, боли в животе и нарушения стула. Длительное течение заболевания может сопровождаться эмоционально-личностными и мотивационными расстройствами.

Редкий симптом «пустого» турецкого седла — ликворорея (ринорея).

Зрительные нарушения могут проявляться снижением остроты зрения, нарушением (сужением) полей зрения, светобоязнью. В большинстве случаев зрительные нарушения — следствия провисания хиазмы в зону турецкого седла, а также сосудистых нарушений или хирургических вмешательств.

Ранние признаки «пустого» турецкого седла не дифференцируются, что обусловлено, с одной стороны, широким спектром клинических проявлений и, с другой стороны, субклиническим течением патологических процессов. Следует помнить, что «пустое» турецкое седло чаще выявляется у женщин в возрасте после 40 лет и ассоциировано с ожирением.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагноз «пустого» турецкого седла устанавливается при МРТ или КТ, проводимых с целью обследования при упорных головных болях или для топической диагностики опухолей гипофиза при наличии соответствующей симптоматики. При МРТ в полости турецкого седла определяется зона низкоинтенсивного сигнала, соответствующего наличию жидкости.

Дифференциальный диагноз проводится с нейроинфекциями, опухолями хиазмально-селлярной зоны, первичными поражениями периферических эндокринных желез. Доказательные критерии — результаты томографических исследований.

Исследуются базальные уровни гормонов. Дополнительные диагностические исследования заключаются в определении базальных уровней гормонов (пролактин, свободный тироксин и ТТГ, ЛГ, ФСГ, АКТГ, кортизол); исследуется также суточный диурез, относительная плотность мочи и осмолярность плазмы; проводятся функциональные пробы в зависимости от клинических проявлений и лабораторных показателей.

Лечение. Тактика лечения определяется характеристикой основного заболевания и клинического синдрома (гиперпролактинемический

гипогонадизм, гипотиреоз, несахарный диабет и др.). При наличии нейроофтальмологических симптомов или выраженного повышения внутричерепного давления тактика лечения определяется нейрохирургом и неврологом. Роль эндокринолога заключается в коррекции гормональных расстройств.

1.8. Синдром неадекватной продукции вазопрессина

Синдром неадекватной продукции вазопрессина (гипергидро-пексический синдром, синдром Пархона, синдром Шварца—Бартера) — заболевание, обусловленное избыточными эффектами вазопрессина и последующим развитием гипонатриемической гипергидратации.

Этиология и патогенез. В основе этиопатогенеза заболевания лежит относительная или абсолютная гиперсекреция вазопрессина.

Встречаются 2 вида гиперсекреции вазопрессина. Первый из них, адекватный, служит ответом на известный осмотический стимул с развитием гипотоничности сред организма. Подобный вариант может быть вызван выраженной психогенной полидипсией, гипотонией и гиповолемией, почечно-печеночными нарушениями, сердечно-сосудистой недостаточностью. Второй вид гиперсекреции вазопрессина, неадекватный, может быть вызван эктопической опухолевой продукцией вазопрессина (бронхогенный рак, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, тимома, лимфосаркома), патологией центральной нервной системы (травма, нейроинфекция, кровоизлияние с вовлечением в процесс супраоптических и паравентрикулярных ядер гипоталамуса), эндокринной патологией (гипотиреоз, гипокортицизм, гипопитуитаризм) и ятрогенными влияниями (карбамазепин, нейролептики, десмопрессин, окситоцин, винкристин, никотин, гипотиазид, хлорпропамид).

Согласно вышесказанному, различают 3 группы причин неадекватной продукции вазопрессина:

1. Гиперпродукция вазопрессина гипоталамусом:
   - нейрогенная гиперпродукция вазопрессина гипоталамусом (нейроинфекции, травмы черепа, субарахноидальные кровотечения, опухоли);
   - ятрогенная гиперпродукция вазопрессина (см. выше);
   - прочие (эндокринопатии, хронический стресс, острый психоз, хроническая почечная недостаточность).

2. Эктопическая неопластическая продукция вазопрессина.
3. Эктопическая секреция вазопрессина при доброкачественных заболеваниях легких (туберкулез, саркоидоз, аспергиллез, пневмония).

Патогенез может быть различным в зависимости от причины, вызвавшей избыточную секрецию вазопрессина. Независимо от особенностей пускового механизма избыток вазопрессина приводит к усилению реабсорбции осмотически свободной воды канальцами почек и задержке жидкости в организме. Нарушения водного баланса вызывают избыточную продукцию альдостерона, что, в свою очередь, приводит к электролитным нарушениям.

Клиническая картина. Чаще болеют женщины, у которых появляется олигурия, периодически сменяющаяся полиурией. Задержка жидкости в организме сопровождается утомляемостью, головными болями, бессонницей, периодически появляющимися отеками.

Вследствие натрийурии выраженность отечного синдрома может варьировать. Отеки резко усиливаются после водных нагрузок, поэтому больные самостоятельно ограничивают потребление жидкости. Обильный прием жидкости сопровождается прибавкой веса, головокружениями и головными болями, нарушениями сна, апатией, анорексией, тошнотой, тремором, спазмами периферической мускулатуры, псевдобульбарными параличами (возможно развития клинической картины отека мозга).

Артериальное давление не изменяется.

Особенности течения синдрома неадекватной продукции вазопрессина обусловлены этиологическими факторами заболевания, которые в большинстве случаев определяют основные и наиболее яркие клинические проявления.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Основные диагностические критерии:

- олигурия (200–600 мл/сут) с высокой относительной плотностью мочи (1030 и более) и гиперосмолярностью мочи (> 300 мОсм/л);
- гипонатриемия < 130 ммоль/л;
- снижение осмолярности плазмы ниже 250 мОсм/л;
- содержание вазопрессина в положении клиностаза > 4,0 нг/л (диагностическое значение этого теста сомнительно, так как результат имеет значение только при сопоставлении результата с уровнем осмолярности и электролитов);
- уровень альдостерона > 300 ммоль/л.

В сомнительных случаях проводится проба с водной нагрузкой (20 мл на 1 кг массы, которую пациент должен выпить за 15–30 мин). Моча собирается ежечасно. В норме в течение 5 ч в положении лежа выделяется до 80% выпитой жидкости, при этом осмолярность мочи снижается ниже 100 мОсм/л (удельная плотность < 1005) хотя бы в одной порции. Снижение количества выделенной жидкости при отсутствии снижения осмолярности мочи подтверждают диагноз синдрома неадекватной секреции вазопрессина.

Дифференциальная диагностика проводится с *гиперальдостеронизмом, гипотиреозом, синдромом идиопатических отеков.*

Лечение. Обязательное условие — ограничение жидкости до 0,6–1,0 л/сут. В рацион включают продукты, богатые солями калия. Из медикаментозных средств применяются препараты калия (калия хлорид, панангин). Эффективны блокаторы альдостерона (верошпирон). Периодически рекомендуются мочегонные средства нетиазидного ряда. Препарат выбора — флудрокортизон в среднетерапевтических дозах. При появлении признаков отека мозга показано капельное внутривенное введение маннитола, гипертонического раствора хлорида натрия.

С учетом этиологии синдрома неадекватной секреции вазопрессина проводится этиотропное лечение (противовоспалительное, удаление опухоли и т.д.).

1.9. Синдром Нельсона

Синдром Нельсона — аденома гипофиза, активно продуцирующая кортикотропин на фоне выраженной гиперпигментации и лабильного течения манифестной надпочечниковой недостаточности. Синдром Нельсона развивается после двухсторонней адреналэктомии.

Частота развития синдрома Нельсона колеблется в широких пределах от 10 до 80%, что обусловлено вариабельностью интерпретации клинических проявлений и используемых технических диагностических средств.

Этиология и патогенез обусловлены прогрессированием гиперпродукции АКТГ-кортикотропиномой гипофиза, при которой исчезает суточный ритм секреции кортиколиберина-АКТГ-кортизола, отсутствует тормозящий эффект уровня кортизола на продукцию кортиколиберина и АКТГ на фоне гормональноактивной аденомы гипофиза, развивающейся после двухсторонней адреналэктомии. При этом рецепторы кортикотрофов микроаденомы гипофиза и ядер гипоталамуса активируют автономную продукцию гормонов. В настоящее время

получены доказательства наличия генных мутаций, определяющих глюкокортикоидную резистентность, что подтверждено также наличием нарушений трансдукции глюкокортикоидного сигнала на уровне кортикоторфов.

Предрасполагающие факторы развития синдрома Нельсона:

- высокий уровень кортизола с выраженной гиперкортизолурией до хирургического лечения центрального гиперкортицизма;
- наличие микроаденомы гипофиза;
- молодой возраст на момент двухсторонней адреналэктомии.

В то же время хирургическое вмешательство на гипофизе оказывает протективный эффект в отношении развития синдрома Нельсона.

Патогенез синдрома Нельсона обусловлен локальными эффектами объемного образования в области гипофиза и вненадпочечниковыми эффектами АКТГ и его предшественника α-меланоцитостимулирующего гормона (α-МСГ) и β-липотропина.

Локальные эффекты объемного образования гифиза проявляются нейроофтальмологическими симптомами.

Избыток АКТГ вызывает гиперпигментацию кожи и слизистых, обусловленную стимуляцией меланоцитов, что происходит вследствие схожести структуры α-МСГ и β-липотропина. Кроме того, АКТГ обладает слабой липолитической активностью, стимулирует секрецию инсулина (гипогликемический эффект), ускоряет период полураспада кортизола, альдостерона и дезоксикортикостерона.

Длительное стимулирование АКТГ стероидсекретирующих клеток половых желез может привести к развитию параовариальных или паратестикулярных опухолей, продуцирующих андрогены.

По морфологической структуре аденомы гипофиза при синдроме Нельсона представляют собой хромофобные или базофильные аденомы гипофиза.

Клиническая картина. Клинические проявления синдрома Нельсона складываются из выраженной гиперпигментации, лабильного течения надпочечниковой недостаточности и нейроофтальмологических симптомов.

Гиперпигментация кожи и слизистых — стабильный и ранний признак синдрома Нельсона, появляется на открытых участках тела и в области складок и местах трения одеждой. Считается, что выраженность гиперпигментации коррелирует со степенью повышения уровня АКТГ.

Вторая группа симптомов — лабильность течения надпочечниковой недостаточности — связана с ускорением метаболизма кортизола и проявляется нарастанием слабости, адинамии, ухудшением аппети-

та, диспептическими нарушениями, болями в костях, артериальной гипотонией. Возможно развитие аддисонического криза с развернутой симптоматикой. Нейроофтальмологические симптомы определяются размерами опухоли и направлением ее роста и характеризуются:

- упорными головными болями вследствие нарушения ликворооттока;
- снижением памяти, утомляемостью, слезливостью, снижением работоспособности, мнительностью, эмоциональной неустойчивостью;
- при антеселлярном росте возможны нарушения обоняния;
- при параселлярном росте возникают нарушения со стороны III, IV, V и VI пар черепно-мозговых нервов, т.е. нарушения полей зрения в виде битемпоральной гемианопсии или квадрианопсии, снижение остроты зрения вследствие паралича глазодвигательных нервов или первичной атрофии зрительного нерва;
- при супраселлярном росте, прорастании или сдавлении в области III желудочка появляются общемозговые симптомы.

Литература

1. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.

2. Внутренние болезни. В 10 кн. Кн. 9 / Пер. с англ.; Под ред. Е. Браунвальда. — М.: Медицина, 1997. — 464 с.

3. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — С. 441–466.

4. *Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г.* Основы эндокринологии. — М.: Медицина, 2000. — 504 с.

5. *Марова Е.И.* Нейроэндокринология. — Ярославль: ДИА-пресс, 1999. — 506 с.

6. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 2004. — 510 с.

7. Эндокринология / Пер. с англ.; Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.

8. *Agha A. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4929–4936.

9. *Agha A. et al.* // Am. J. Phys. Med. Rehabil. — 2005. — Vol. 84. — P. 381–385.

10. *Aimaretti G. et al.* // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 61. — P. 320–326.

11. *Benvenga S. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 1353–1361.

12. *Bondanelli M. et al.* // J. Neurotrauma. — 2004. — Vol. 21. — P. 685–696.

13. *Bondanelli M. et al.* // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152. — P. 679–691.

14. *Burch W.M.* // J. Am. Med. Ass. — 1984. — P. 2002–2004.

15. *Carroll P.V. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83. — P. 382–395.

16. *Casanueva F.F. et al.* // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2005. — Vol. 86. — P. 463–468.

17. *Casanueva F.F. et al.* // J. Endocrinol. Invest. — 2004. — Vol. 27. — P. 793–795.

18. *Cicerone K.D. et al.* // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2000. — Vol. 81. — P. 1596–1615.

19. *Drake W.M., Trainer P.J.* // In: Endocrinology in Clinical. Practice / Harris P.E. et al. (eds). — United Kingdom: Martin Dunitz Ltd., 2003. — P. 487–498.

20. *Edwards O.M., Clark J.D.* // Medicine (Baltimore). — 1986. — Vol. 65. — P. 281–290.

21. *Elovic E.* // J. Head Trauma Rehabil. — 2003. — Vol. 18. — P. 541–543.

22. *Elovic E.* // J. Head Trauma Rehabil. — 2004. — Vol. 19. — P. 184–187.

23. *Ghigo E. et al.* // Brain Inj. — 2005. — Vol. 19. — P. 711–724.

24. *Gibney J. et al.* // J. Clin. Endcrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2596–2602.

25. Handbook of Acromegaly // J. Wass (ed.). — BioScientifica Ltd., 2004.

26. *Kazzi A.A., Ellis K.* Subarachnoid Hemorrhage. — Available at: http://www.emedicine.com/EMERG/topic559.htm (Accessed 16 Juni 2005).

27. *Kelestimur F. et al.* // J. Endocrinol. Invest. — 2004. — Vol. 27. — P. RC28–RC32.

28. *Kelly D.F. et al.* // J. Neurosurg. — 2000. — Vol. 93. — P. 743–752.

29. *Kornblum R.N., Fisher R.S.* // Arch. Pathol. — 1969. — Vol. 88. — P. 242–248.

30. *Kreitschmann-Andermahr I. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. –Vol. 89. — P. 4986–4992.

31. *Langlois J.A. et al.* Traumatic Brain Injury in the United States: Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control. — 2004.

32. *Lieberman S.A. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2752–2756.

33. *Lim H.S. et al.* // Ann. Acad. Med. — Singapore, 1990. — Vol. 19. — P. 851–855.

34. *Lopez Guzman A. et al.* // Acta Paediatrica. — Oslo, 1992. — Vol. 81. –P. 698–699.

35. *Masel B.E. et al.* // GH IGF-I Res. — 2004. — Vol. 14. — P. S108–S113.

36. Mosby's Medical, Nursing, & Allied Health Dictionary. 6th ed. — St Louis, MO: Mosby, Inc., 2002.

37. *Noppins R., Brambrink A.M.* // Exp. Toxicol. Pathol. — 2004. — Vol. 56. — P. 113–125.

38. *Okie S.* // N. Engl. J. Med. — 2005. — Vol. 352. — P. 2043–2047.

39. *Popovic V. et al.* // J. Endocrinol. Invest. — 2004. — Vol. 27. — P. 1048–1054.

40. *Popovic V. et al.* // GH IGF-I Res. — 2005. — Vol. 15. — P. 177–184.

41. *Popovic V. et al.* GH IGF-I Res. — 2005. — Vol. 15. — P. 177–184.

42. *Servadei F. et al.* // Neuroepidemiology. — 2002. — Vol. 21. — P. 297–304.

43. Traumatic Brain Injury — Fact Sheet. — Available at: http://www.cdc.gov/Migrated_Content/Fact_Sheet/Freeform_Fact_Sheet_(General)/Traumatic_Brain_Injury_updated_May_2004.pdf (Accessed 06 July 2005).

44. *Vernet M. et al.* // Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 29. — P. 2220–2222.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

(Данилова Л.И., Демидчик Е.П., Демидчик Ю.Е., Холодова Е.А., Мохорт Т.В.,Мохорт Е.Г.)

2.1. Аутоиммунный тиреоидит

Хроническое аутоиммунное органоспецифическое заболевание ЩЖ, сопровождающееся характерными морфологическими изменениями тиреоидной ткани от лимфоплазмоцитарной инфильтрации до фиброзного ее замещения.

Классификации АИТ. Существующее разнообразие классификаций аутоиммунных тиреоидитов отражает особенности их этиопатогенетических механизмов и многоликость клинических проявлений. Наша авторская классификация (Л. И. Данилова) суммирует основные клинические варианты и клинические особенности такой аутоиммунной органоспецифической патологии ЩЖ, как аутоиммунный тиреоидит.

Клиническая классификация.

1. Клинические варианты:
   - классический АИТ (по типу тиреоидита Хашимото);
   - зобный/гипертрофический (диффузный, диффузно-ложно-узловой, диффузно-узловой);
   - АИТ с сохраненными размерами ЩЖ;
   - атрофический тиреоидит;
   - послеродовый тиреоидит;
   - безболевой тиреоидит;
   - цитокининдуцированный тиреоидит (интерферониндуцированный);
   - амиодаронииндуцированный тиреоидит.

2. Функциональное состояние ЩЖ:
   - сохраненная функция ЩЖ (эутиреоз);
   - тиреотоксикоз (деструктивный, иммунный);
   - гипотиреоз (субклинический, манифестный).
3. Фаза АИТ:
   - клинико-иммунологическая компенсация;
   - субкомпенсация;
   - декомпенсация;
   - длительная ремиссия.
4. Характер течения:
   - непрерывно прогрессирующий;
   - рецидивирующий или латентный/субклинический.
5. Возрастной период при дебюте и пол больного:
   - АИТ детей и подростков;
   - АИТ у женщины репродуктивного возраста, перименопаузального, постменопаузального.
6. АИТ, сочетающийся с другой патологией:
   - аутоиммунной (болезнь Грейвса—Базедова);
   - неаутоиммунной (эндемический зоб, узловой коллоидный зоб, киста, аденома, карцинома, лимфома);
   - АИТ, сочетающийся с аутоиммунными эндокринными заболеваниями (в том числе с аутоиммунными полигландулярными синдромами);
   - АИТ, сочетающийся с аутоиммунными неэндокринными заболеваниями;
   - АИТ, сочетающийся с неаутоиммунными эндокринными заболеваниями (СД 2-го типа, СПКЯ);
   - АИТ, сочетающийся с генетическими синдромами (синдромы Дауна, Шерешевского—Тернера).

Этиология и патогенез. В основе генеза всех клинических разновидностей аутоиммунных тиреоидитов лежит комплекс факторов от полиморфизма ряда генов, определяющих более высокий риск индукции данной патологии, до собственно инициирующих и индуцирующих факторов, которыми служат разнообразные средовые воздействия, инфекции (вирусные и микробные), антропогенные загрязнители и др. Таким образом, АИТ — это полигенная и полифакториальная патология.

Факторы риска развития АИТ. Возраст при манифестации АИТ и пол больного. АИТ в 10–15 раз чаще регистрируется у лиц женского пола. Пики подъема заболеваемости наблюдаются в пубертате, после беременностей, родов, абортов, в возрасте старше 35 лет, в перименопаузе и постменопаузе.

Семейные исследования. Семейный анамнез АИТ имеет место в 25–30% случаев. Бессимптомное носительство ТПО-АТ и ТГ-АТ регистрируется у 56% сибсов и, по крайней мере, у одного из родителей.

Ассоциация HLA и АИТ. Результаты исследования ассоциаций ряда гаплотипов системы HLA с АИТ менее определенные, чем в случае болезни Грейвса. Это объясняют отсутствием в течение длительного времени четкой градации различных клинических вариантов АИТ. Когда же были сужены критерии включения в исследования, то связь с HLA-DR5 была отмечена для зобного варианта тиреоидита Хашимото и с HLA-DR3 — для атрофического. Для европейцев характерна ассоциация АИТ с HLA-DQw7(DQB1*0301), японцев — с HLA-DRw53, китайцев — HLA-DR9.

CTLA-4 ген. Характер влияния полиморфизма CTLA-4 гена на функцию CTLA-4 был изучен при аутоиммунной патологии ЩЖ. CTLA-4 — это важная костимуляторная молекула, участвующая в презентации пептидов Т-клеткам. Супрессивные эффекты CTLA-4 на Т-клеточную активацию предполагают возможность ассоциации полиморфизма CTLA-4 гена с индукцией процессов аутоагрессии за счет нарушений экспрессии CTLA-4.

Клиническая картина. Аутоиммунный тиреоидит отличается «многоликостью» индивидуальных проявлений. Для данного заболевания характерны как асимптомные/субклинические, так и ярко протекающие клинические варианты. Периоды обострений иногда сменяются спонтанными ремиссиями, длящимися десятилетия или всю жизнь.

Ранние клинические признаки неспецифичны. Возможны проявления субклинического гипотиреоза с соответствующими «клиническими масками».

Жалобы на дискомфорт, ощущение «поддавливания» в области передней поверхности шеи, усиливающееся во время ночного сна, «чувство обруча» достаточно распространены у женщин. Нет параллелизма между тяжестью заболевания, размерами зоба и выраженностью указанных ощущений. В зависимости от функционального состояния щитовидной железы жалобы могут отражать симптоматику гипертиреоза/тиреотоксикоза или субклинического, манифестного клинического гипотиреоза (см. соответствующие разделы).

Щитовидная железа. В 65–80% случаев АИТ имеет место зобный или гипертрофический вариант. В остальных — отсутствие изменений размеров ЩЖ или их уменьшение вплоть до атрофии (3–5%). Именно зобный вариант АИТ предлагают называть тиреоидит Хашимото.

Зоб может быть диффузным, диффузно-ложно-узловым или диффузно-узловым (очень редкий вариант — узел имеет капсулу, но в узле — лимфоплазмоцитарная инфильтрация).

Не редкость, особенно в старших возрастных группах, сочетание АИТ и собственно узловой патологии щитовидной железы — как доброкачественной (узловой коллоидный зоб, аденома, киста, кистозная аденома), так и злокачественной (папиллярный, фолликулярный, атипичный раки, лимфома и т.д.). Частота сочетания с карциномой многократно уступает доброкачественным образованиям.

Нет абсолютного параллелизма между тяжестью заболевания и увеличением ЩЖ. Клиническим эквивалентом выраженности иммуноморфологических изменений тиреоидной ткани служит ее плотность. При пальпации у большинства взрослых больных АИТ зоб имеет плотную консистенцию, поверхность железы чаще неоднородная, чем гладкая. При диффузно-ложно-узловом варианте зоба пальпаторно иногда определяют узлы, которые в результате дальнейших диагностических исследований оказываются ложными.

Тиреоидный статус и функция ЩЖ. В большинстве случаев АИТ имеет место клиническая картина эутиреоза. Возможен как тиреотоксикоз, так и гипотиреоз различной выраженности.

Тиреотоксикоз. В 13–18% случаев аутоиммунный тиреоидит дебютирует состоянием транзиторного тиреотоксикоза. У таких больных и в дальнейшем возможны эпизоды симптоматики легкого тиреотоксикоза, часто провоцируемые респираторными инфекциями, соматическими заболеваниями. В генезе такого тиреотоксикоза часто лежат иммунодеструктивные процессы в ткани ЩЖ с разрушением фолликулов и поступлением избытка тиреоидных гормонов в кровяное русло. Тиреотоксикоз как результат деструкции тиреоидной ткани в результате иммунодеструктивного процесса имеет место и в случае послеродового тиреоидита, и — безболевого спорадического («молчащая» ЩЖ, на сканограмме — снижение захвата ^{131}I).

У части больных АИТ имеет место образование тиреоидстимулирующих аутоантител с формированием гипертиреоза, однако концентрации TSHR-SAb несравненно ниже, чем в случае классической болезни Грейвса—Базедова (БГБ). Более выраженный тиреотоксикоз наблюдается при сочетании 2 аутоиммунных органоспецифических заболеваний щитовидной железы — АИТ и болезни Грейвса—Базедова, что не является казуистикой. Такой тиреотоксикоз исторически носит название хаситоксикоза.

Волнообразное чередование состояний легкого тиреотоксикоза, эутиреоза и гипотиреоза наблюдается у 8–12% больных АИТ с зобом.

Известны случаи гиреотоксикоза у пожилых больных с сочетанием аутоиммунного тиреоидита и множественных токсических аденом (имитация смешанного токсического зоба). В этом случае гиреотоксикоз может иметь неаутоиммунное происхождение либо смешанное — иммунное и неиммунное.

Гипотиреоз. Снижение функции щитовидной железы как результат морфологической эволюции АИТ регистрируется у 25–45% больных. Число случаев субклинического и манифестного гипотиреоза увеличивается с возрастом, достигая 45% и более в старших возрастных группах.

Атрофический первичный гипотиреоз у взрослых рассматривается как результат АИТ. У части больных ведущим патогенетическим механизмом служит супрессия функции тироцитов блокирующими антителами.

В зависимости от того, какой механизм доминирует в генезе гипотиреоза (иммунная деструкция тиреоидной ткани и замещение ее соединительно-фиброзным компонентом, связывание различных видов аутоантител с ТТГ-рецептором тироцитов или образование аутоАТ к циркулирующим в крови тиреоидным гормонам) снижение функции ЩЖ у больного АИТ будет необратимым, либо гипотиреоз будет чередоваться с эутиреозом или эу- и тиреотоксикозом.

При послеродовом тиреоидите (вариант АИТ), развивающемся в период от 6 недель до 6 месяцев после родов, у 12–25% больных фаза гипотиреоза, сменяющая фазу тиреотоксикоза, переходит сразу в перманентное снижение функции ЩЖ. У части женщин наблюдается волнообразное чередование состояний гипо-, эу- и тиреотоксикоза.

Эутиреоз. Стабильное эутиреоидное состояние щитовидной железы в течение всего периода болезни наблюдается у 20–30% больных АИТ (случаи латентного асимптомного течения).

У большинства больных АИТ заболевание характеризуется волнообразным течением с одним или несколькими эпизодами тиреотоксикоза, как правило, легкого в начале болезни либо после воздействия провоцирующих факторов (вирусные инфекции, аборты, роды) и возрастанием числа случаев субклинического/клинического гипотиреоза по мере увеличения длительности АИТ и возраста больного.

Неврологические, психические заболевания и АИТ. Согласно результатам завершившихся в последнее десятилетие проектов (*case-control*) АИТ ассоциирован с более высокой частотой неврологических и ряда психиатрических заболеваний (панические расстройства, большие депрессии, простые фобии, биполярные расстройства, циклотимия).

Тиреоидит Хашимото и энцефалопатия. Первое сообщение о сочетании тиреоидита Хашимото и «энцефалопатии Хашимото» опубликовано почти 40 лет назад (Brain и др.,1966). Многие аспекты причин более высокой ассоциации АИТ и аутоиммунного энцефалита дискутабельны. Обсуждается роль церебрального аутоиммунного васкулита в развитии субклинических нарушений перфузии мозга у некоторых больных АИТ с регрессом симптоматики на фоне применения глюкокортикоидов.

Сочетание с другой аутоиммунной патологией (эндокринной и неэндокринной): АИТ может предшествовать развитию другой аутоиммунной как эндокринной (СД 1-го типа, компоненты аутоиммунных полигландулярных симптомов), так и неэндокринной патологии (АИО, ревматические заболевания, хронический аутоиммунный гепатит, пернициозная анемия и т.д.), развиваться параллельно либо на ее фоне или присоединяться позже.

Частота АИТ у больных ревматическими заболеваниями, витилиго, хроническим аутоиммунным гепатитом в 15—20 раз выше, чем в популяции.

Наличие СД 1-го типа, болезни Аддисона, гипопаратиреоза, развитие синдрома преждевременной овариальной недостаточности предопределяет диагностический поиск аутоиммунной патологии щитовидной и других эндокринных желез (аутоиммунный гипофизит, орхит, адреналит, инсулит и т.д.).

Клинические особенности АИТ у детей. У детей чаще встречаются небольшие плотноватые зобы либо только плотноватый перешеек. Классические варианты по типу зоба Хашимото — исключительная редкость. У длительно и часто болеющего ребенка с очагами хронической инфекции в виде хронического тонзиллита, кариозных зубов и пр. в ЩЖ возможны изменения по типу фокального аутоиммунного тиреоидита. Крайне редко, в отличие от взрослых, имеет место сочетание с аутоиммунной офтальмопатией, и то в постпубертате. До пубертата АИТ обычно диагностируется в группе детей с синдромами Дауна, Шерешевского—Тернера, АПС 1-го типа. Возможны сочетания АИТ с СД 1-го типа, но размеры ЩЖ чаще небольшие, структура ее скорее плотноватая, чем плотная. Увеличенный плотноватый перешеек — типичная находка при скрининговых обследованиях в группе детей с СД 1-го типа.

Клинические критерии обострения АИТ. Клиническими признаками возможного обострения хронического аутоиммунного органоспецифического процесса в ЩЖ и активации локальных и системных аутоиммунных реакций в организме могут служить следующие признаки:

- появление симптоматики легкого тиреотоксикоза после респираторных инфекций и воздействия других провоцирующих факторов (иммунодеструктивный или иммунный генез тиреотоксикоза);
- появление чувства давления в области передней поверхности шеи;
- увеличение размеров ЩЖ за короткий промежуток времени;
- появление умеренной болезненности/чувствительности ЩЖ при пальпации, уплотнение структуры ЩЖ;
- появление слезотечения, ощущения инородного тела под веками, фотофобии, инъецированности конъюнктивы, отечности периорбитальных тканей (начальные признаки другого аутоиммунного заболевания — аутоиммунной офтальмопатии);
- анамнез волнообразного течения АИТ у конкретного больного, эпизоды тиреотоксикоза в прошлом.

Диагностика. Аутоиммунный тиреоидит — это в первую очередь клинический диагноз. Ни один из диагностических параметров, взятый изолированно, не позволяет говорить о наличии данного заболевания. Диагностика АИТ основывается на комплексной оценке клинических признаков, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

При проведении верификации диагноза АИТ важно не драматизировать ситуацию, так как подавляющее число случаев АИТ — это субклинические варианты органоспецифического аутоиммунного заболевания с сохраненной функцией ЩЖ, не нуждающиеся в специальном лечении.

АИТ сам по себе не угрожает жизни больного, о чем больной и должен быть предупрежден. Своевременная верификация диагноза АИТ необходима из-за возможности снижения функции ЩЖ и связанных с этим рисков нарушения репродуктивного здоровья (снижения фертильности, невынашивания беременности) и рисками гипотиреоза матери для развития нервной системы плода и будущего IQ ребенка.

Задача клинициста — разграничить субклинические варианты и варианты сочетанной аутоиммунной патологии, выделить случаи высокой активности процессов аутоагрессии. Важно своевременно диагностировать и корригировать снижение функции ЩЖ, индивидуализировать рекомендации по объему и частоте диагностических исследований, реабилитационным мероприятиям исходя из возраста пациента (ребенок, подросток, женщина репродуктивного периода, менопаузального) и клинико-лабораторных характеристик АИТ у конкретного больного.

Диагностические критерии АИТ. При диагностике АИТ обращают внимание на следующие клинические и лабораторные проявления данного заболевания:

- наличие зоба умеренной или выраженной плотности;
- функциональное состояние ЩЖ;
- сочетание с неаутоиммунной или аутоиммунной эндокринной патологией, генетическими синдромами, аутоиммунными неэндокринными болезнями;
- возраст при манифестации АИТ и пол больного.

Для верификации диагноза АИТ важно:

- диагностические уровни аутоантител к ТПО/TPOAb;
- морфология, характерная для хронического аутоиммунного тиреоидита (если были оперативные вмешательства);
- эхосемиотика, характерная для АИТ;
- гипотиреоз.

Клинические особенности:

- характер нарушений тиреоидной функции (в том числе в анамнезе — появление транзиторного тиреотоксикоза после перенесенных респираторных инфекций, соматических заболеваний; чередование состояний эу-/гипо- и тиреотоксикоза);
- размеры зоба и его плотность при пальпации;
- возраст начала АИТ (пубертат, репродуктивный период, перименопаузальный, послеродовый);
- сочетание с другой аутоиммунной патологией (эндокринной и неэндокринной);
- наличие генетических синдромов (Дауна, Тернера);
- характер течения (волнообразный).

Лабораторно-инструментальные критерии АИТ.

Тиреоидные антитела. Аутоантитела к тиреоидной пероксидазе и тироглобулину. Наиболее важный лабораторный критерий АИТ — наличие диагностических концентраций аутоантител к тиреоидной пероксидазе (TPO-Ab). В норме уровень TPO-Ab ниже диагностического порога. При АИТ концентрация TPO-Ab, как правило, превышает диагностический порог, достигая 5000,0 мМЕ/л и более).

Менее специфичны антитела к тироглобулину (Tg-Ab). Антитела к тиреоглобулину у больных АИТ выявляются в 80—100% случаев, а антитела к тиреоидной пероксидазе — в 90—100% случаев. Уровень ТПО-АТ коррелирует со степенью лимфоплазмоцитарной инфильтрации щитовидной железы и косвенно свидетельствует об интенсивности органоспецифического аутоиммунного процесса при данном заболевании. Антитела к ТПО/ТРО имеют большее патогенетическое значение,

чем антитела к тиреоглобулину. Они рассматриваются как маркер органоспецифической тирсоидной аутоагрессии, поскольку непосредственно участвуют в процессах комплементзависимой цитоксичности.

Антитела к рецептору ТТГ. Антитела к рецептору ТТГ выявляются у 20–36% больных АИТ. Их можно разделить на 2 основные группы — стимулирующие и блокирующие.

Среди стимулирующих антител выделяют:

- антитела, повышающие продукцию цАМФ клетками фолликулярного эпителия ЩЖ и захват ими йода (TSAb);
- антитела, стимулирующие рост ЩЖ (TGSAb);
- стимулирующие антитела (SAb), отличные от TSAb.

Тиреоидстимулирующие антитела (TSAb) не следует путать с антителами, непосредственно стимулирующими рост шитовидной железы (TGSAb). TSAb стимулируют синтез тиреоглобулина и тиреоидных гормонов, но не влияют существенно на рост щитовидной железы. В то время как TGSAb стимулируют увеличение объема (рост) щитовидной железы. Им придается особое значение в развитии гипертрофической формы АИТ/зобного варианта АИТ.

В норме повышение уровня ТТГ приводит к угнетению экспрессии гена, кодирующего синтез рецептора ТТГ, и к снижению числа рецепторов ТТГ, т.е. имеет место обратная отрицательная связь. При аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы стимулирующие антитела (TSAb), наоборот, еще более стимулируют экспрессию этого гена, что приводит к повышению числа рецепторов ТТГ и поддержанию активности аутоиммунных процессов, увеличению размеров ЩЖ.

К блокирующим антителам относятся:

- АТ, блокирующие стимуляцию ЩЖ (TSBAb);
- АТ, блокирующие рост щитовидной железы (TGBAb);
- АТ, ингибирующие связывание ТТГ (TBII).

Блокирующие антитела, связываясь с рецептором ТТГ, блокируют стимуляцию тиреотропным гормоном роста и функциональной активности тироцитов. Антитела типа TSBAb могут участвовать в развитии гипотиреоза у больных АИТ. Их регистрируют у 21% больных АИТ в состоянии эутиреоза и у 36% — в состоянии гипотиреоза. Антитела типа TBII — суммарно объединяют и стимулирующие, и блокирующие аутоантитела (определяются и те и другие одновременно). TGBAb играют роль в развитии первично атрофической формы АИТ.

Нередко у больных АИТ в сыворотке крови присутствуют как стимулирующие (TSAb), так и блокирующие антитела (TSBAb), TBI антитела. Тиреоидная функция при этом зависит от баланса разных типов антител.

Другие виды аутоантител. Наличие аутоантител к глютаматдегидрогеназе (GAD-65) — маркер возможного сочетания АИТ и аутоиммунного инсулита, неврологических аутоиммунных синдромов. Их появление в диагностических концентрациях может предшествовать развитию клинических стадий аутоиммунного инсулита у больного АИТ.

УЗИ ЩЖ. Сонографически при аутоиммунном тиреоидите выявляют увеличение обеих долей и перешейка, диффузное или пестрое снижение эхогенности ткани щитовидной железы. Чувствительность этого признака достигает 85%, что позволяет широко использовать метод УЗИ в комплексной диагностике АИТ. Выраженность фиброза выше у женщин старших возрастных групп.

Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы. Используется в первую очередь не для верификации диагноза АИТ, а для исключения сочетания АИТ со злокачественной патологией ЩЖ при наличии узловых образований в ЩЖ, верификации характера узла/узлов ЩЖ.

Цитология АИТ. Цитологическая диагностика АИТ требует достаточного количества материала и высокой квалификации цитолога. Пунктат щитовидной железы при АИТ состоит из лимфоидных элементов (лимфоциты различной степени зрелости, гистиоциты и плазматические клетки), превалирующих над эпителиальными клетками. Встречаются скопления трансформированных клеток фолликулярного эпителия — клеток Ашкенази (признак патогномоничен для аутоиммунной тиреоидной патологии). В редких случаях в пунктате обнаруживают только плазматические клетки (плазмоцитарноклеточный вариант АИТ).

Сцинтиграфия ЩЖ. Целесообразна при дифференциальной диагностике классического АИТ с послеродовым или безболевым вариантами тиреоидита, важным диагностическим критерием которых является отсутствие захвата радиофармпрепарата ЩЖ.

Данный метод позволяет оценить форму, положение ЩЖ (при атипичном расположении), контуры и размеры, наличие функционально-активных участков.

Распределение радиофармпрепарата при диффузном характере зоба у больного классическим АИТ равномерно пестрое. При очаговом распределении препарата сопоставляют результаты клинического осмотра, УЗИ ЩЖ и картину сканограммы/сцинтиграммы. При АИТ не редкость «холодные» узлы на сцинтиграммах, которые морфологически оказываются участками выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрации.

Иммунофенотипирование мононуклеаров периферической крови. На фоне некомпенсированного как гипотиреоза, так и тиреотоксикоза у больных АИТ отмечают снижение числа CD3+лимфоцитов и CD8+клеток, но увеличение числа CD4+лимфоцитов и CD19+клеток, CD3/HLA-DR+. *Примечание.* Необходимости в рутинном выполнении сложных иммунологических исследований у больных АИТ нет. Но и определение иммунологических параметров с помощью устаревших методик также нецелесообразно.

Другие исследования. Регистрируют повышение уровней иммуноглобулинов (G1-4), 2-микроглобулина и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК).

Лабораторные критерии обострения АИТ:

- возрастание индивидуальных концентраций аутоантител к ТРО, Tg (ТРО-Ab >300–500 мМЕ/л, Tg-Ab > 200,0 мЕ/л);
- $сT_4$ > 21–24 пмоль/л (при иммунодеструктивном тиреотоксикозе);
- лейкопения в общем анализе крови, лимфоцитоз;
- отрицательная индивидуальная динамика иммунологических показателей.

Дифференциальная диагностика. *АИТ и БГБ.* Наличие зоба и симптоматики тиреотоксикоза определяет целесообразность проведения дифференциальной диагностики между этими двумя органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями.

Тиреотоксикоз у больных АИТ не бывает тяжелым. Обычно легкий, реже средней тяжести; как правило, транзиторный. Часто отмечается связь с перенесенной респираторной вирусной инфекцией. Может быть обусловлен как наличием тиреоидстимулирующих антител к рецептору ТТГ, хотя и в меньших концентрациях, чем при классической болезни Грейвса—Базедова, так и иммунодеструктивным процессом в ЩЖ (распространенные участки сниженного захвата ^{131}I). В последнем случае симптоматика тиреотоксикоза чаще смазанная, проходит самостоятельно в течение 1–2 недель. Разграничить промежуточные варианты аутоиммунного зоба преимущественно по типу АИТ либо преимущественно по типу БГБ помогает определение аутоантител к ТТГ-рецепторам типа TSH-RS или TBII.

АИТ/тиреоидит Хашимото и послеродовый тиреоидит. Основное различие — в наличии или отсутствии временной связи с беременностью и родами и характере захвата радиофармпрепарата при сцинтиграфии ЩЖ с радиофармпрепаратом.

Несмотря на то что и тот и другой тиреоидит — разновидность хронического аутоиммунного тиреоидита, есть различия: сниженный

захват радиофармпрепарата в случае безболевого и пестрая картина сцинтиграммы с неравномерным захватом ^{131}I при классическом АИТ.

Клинической необходимости в обязательной ТАБ ЩЖ для проведения дифференциальной диагностики этих двух вариантов тиреоидита нет. Однако если ТАБ выполнена, то при последующем цитологическом исследовании обращают внимание на отсутствие стромального фиброза в случае безболевого тиреоидита, клеток Ашкенази, оксифильной трансформации.

АИТ и подострый тиреоидит. При так называемом болевом варианте АИТ, когда больной предъявляет жалобы на болезненные ощущения в ЩЖ, появившиеся после респираторной инфекции, возникает необходимость исключения подострого тиреоидита де Кервена. И в том и в другом случае возможен сниженный захват радиофармпрепарата при сканировании ЩЖ, а также смазанная симптоматика деструктивного тиреотоксикоза. Однако наличие в случас АИТ высоких концентраций ТПО-АТ (в несколько раз превышающих диагностический порог при использовании качественных диагностических наборов), нормальных значений СОЭ, отсутствие интенсивных болей с иррадиацией позволяет провести дифференциальную диагностику этих заболеваний. При этом следует отметить, что хотя и крайне редко, но наблюдаются случаи развития клинико-лабораторных изменений по типу тиреоидита ле Кервена у женщин на фоне ранее верифицированного АИТ.

Лечение. Подходы к лечению АИТ зависят от того, имеет ли место нарушение функции ЩЖ, сочстается ли данное заболевание с другой аутоиммунной патологией (АИО) и какова ее тяжесть и выраженность симптомов воспаления, является ли АИТ компонентом аутоиммунных полигландулярных синдромов. Следует учитывать возраст манифестации АИТ и пол больного. Важны клинические и лабораторные признаки активности аутоиммунного тиреоидита. В течении АИТ можно выделить периоды обострений и спонтанных ремиссий, захватывающие периоды от 3 месяцев до нескольких лет и десятилетий.

Целесообразно учитывать индивидуальные особенности течения АИТ (латентное/субклиническое или рецидивирующее); возможное воздействие провоцирующих факторов (беременности, роды, аборты, соматические или вирусные заболевания, использование интерферона, амиодарона).

Принципы лечения больных АИТ базируются на следующих положениях:

- у больных АИТ с нарушением функции ЩЖ (субклинический/клинический гипотиреоз, тиреотоксикоз) необходимо до-

стигать эутиреоидного состояния и поддерживать его в течение всей болезни;

- лечение больных АИТ в подавляющем числе случаев консервативное;
- следует крайне осторожно подходить к принятию решения о необходимости активной иммунокорригирующей терапии — вместо иммунокорригирующего эффекта чаще имеет место активация процессов аутоагрессии;
- в случае множественной аутоиммунной патологии – и агрессивного течения сочетающейся с АИТ аутоиммунной офтальмопатии/АИО, решение о проведении иммуносупрессорной терапии принимают на основании клинико-лабораторных проявлений аутоиммунной офтальмопатии, а не АИТ. Выбор протокола лечения — в специализированном учреждении с использованием адекватных доз глюкокортикоидов.

При наличии признаков нарушения тиреоидного статуса больных АИТ обязательно проводят его коррекцию.

АИТ и тиреотоксикоз. Проявления симптоматики тиреотоксикоза при АИТ — от легких явлений до средней тяжести. В случае иммунного генеза тиреотоксикоза обычно легко ликвидируются небольшими дозами тиреостатических препаратов (10–15 мг метимазола либо других производных тионамидов) за сравнительно короткий промежуток времени — 1–3 недели. Параллельно в схему тиреостатической терапии можно вводить β-адреноблокаторы (240–360 мг пропранолола) либо использовать их самостоятельно при легких проявлениях иммунодеструктивного тиреотоксикоза.

Бесконтрольное лечение производными тионамидов больного АИТ может быстро привести к развитию медикаментозного гипотиреоза, сопровождаясь компенсаторным ростом ЩЖ. Тиреостатический эффект при АИТ достигается быстрее, чем в случае болезни Грейвса—Базедова. Фаза тиреотоксикоза даже на фоне отсутствия лечения (особенно в случае иммунодеструктивного генеза) переходит в эутиреоз, гипотиреоз, редко продолжается более 2–3 недель, легко рецидивирует. При принятии решения о проведении тиростатической терапии — контроль клинической симптоматики еженедельно, после 2 недель лечения — исследование $сТ_4$.

При лечении больных АИТ принимают во внимание возможность волнообразного характера изменений тиреоидного статуса при этом заболевании у части больных (чередование состояний тиреотоксикоза, эутиреоза и гипотиреоза — особенно в начале болезни), вероятность быстрого возврата симптомов гиперфункции щитовидной железы

либо развития деструктивного тиреотоксикоза после респираторных вирусных инфекций и т.д., провоцирующих клинико-иммунологическую декомпенсацию.

Субклинический/клинический гипотиреоз и АИТ. Используемая для коррекции доза левотироксина — 1,0–1,5 мкг/кг веса больного. Больного осматривают первые 3 месяца ежемесячно, затем 1 раз в 6 месяцев. Контроль $сT_4$, ТТГ через 3 месяца терапии L-T_4, затем 1 раз в год. Продолжительность терапии L-T_4 устанавливается индивидуально. В случае перманентного снижения функции ЩЖ — постоянная заместительная терапия.

Адекватность заместительной дозы тиреоидных гормонов оценивают по исчезновению клинико-лабораторной симптоматики гипотиреоза, нормализации уровня ТТГ (контроль над величинами ТТГ и $сT_4$ крови проводят не ранее 3 месяцев терапии или изменения дозы).

Контроль плотности костной ткани оправдан в группе постменопаузальных женщин. При этом следует иметь в виду, что не доказано влияние заместительных доз L-T_4 без лабораторных признаков субклинического тиреотоксикоза на потенцирование возрастзависимого снижения минеральной плотности костной ткани и формирование остеопороза у постменопаузальных женщин. В механизмах развития постменопаузального остеопороза более важны изменения уровня половых стероидов, а в случае хронического аутоиммунного тиреоидита — и нейроиммуноэндокринные нарушения, усугубляющиеся при обострении процессов аутоагрессии (учитывают резорбтивное действие IL-6 и других провоспалительных цитокинов на костную ткань) и прогрессирующие с возрастом. Оправдано назначение физиологических возрастных доз комбинированных препаратов кальция и витамина D_3 (1000–1500 мг кальция/сут).

Достижение адекватной клинико-метаболической коррекции гипотиреоза на практике порой представляет определенные сложности не только у пожилых лиц и больных с кардиальной патологией. Появление аутоантител к тиреоидным гормонам как собственным, так и вводимым с заместительной целью создает предпосылки к волнообразному чередованию симптоматики тиреотоксикоза и гипотиреоза.

Иммунокоррекция и иммунореабилитация при АИТ. Для лечения аутоиммунной органоспецифической патологии щитовидной железы необходимы не только препараты, избирательно супрессирующие нежелательные иммунные реакции, но и нормализующие взаимоотношение различных звеньев нейроиммуноэндокринной системы, оказывающие иммуномодулирующее действие. Однако идеальный иммуномодулятор пока не создан. При этом клиницисты должны помнить о способ-

пости организма самостоятельно выходить на ремиссию процессов органоспецифической аутоагрессии, а также о естественном иммунокорригирующем действии полноценного сна, отдыха, рационального режима труда, физических упражнений, здорового питания. Важна санация очагов хронической инфекции, особенно у детей и подростков.

Нормализация тироидного статуса уже сама по себе оказывает иммунокорригирующее действие.

Препараты L-T_4. Несмотря на распространенный принцип, что «левотироксином не лечат АИТ...», что, в принципе, верно, следует определить круг клинических ситуаций, когда назначение препаратов L-T_4 при АИТ без явного гипотиреоза оправдано:

- клинически и лабораторно эутиреоидные больные АИТ молодого возраста с плотной щитовидной железой и значениями ТТГ ближе к верхней границе нормы (в пределах 3,0–4,5 мМЕ/л), а сT_4 — ближе к нижней;
- молодая женщина с АИТ, планирующая беременность, с плотноватой ЩЖ, со значениями ТТГ выше «идеального» предела (более 2,0 мМЕ/л);
- девочка-подросток с плотноватым зобом, в том числе и небольшого объема, нерегулярным менструальным циклом, продолжительностью более 32 дней, ювенильными маточными кровотечениями и значениями ТТГ выше 2,0–2,5 мМЕ/л.

Используемые средние дозы L-T_4 — 25–50–75 мкг/сут, продолжительность приема препарата — от 2–3 месяцев до года и нескольких лет. Титрование дозы препаратов L-T_4 проводят до целевых значений ТТГ 1,0–1,5–2,0 мМЕ/л. При проведении монотерапии L-T_4 важно избегать развития медикаментозного тиреотоксикоза, даже субклинического, так как вместо ожидаемого корригирующего действия возможно усугубление иммунологических поломок и прогрессирование процессов аутоагрессии.

Цель монотерапии L-T_4 — стабилизация или уменьшение размеров и плотности ЩЖ у подростков, молодых лиц с АИТ; нивелирование возможных состояний транзиторного снижения функции ЩЖ при АИТ, индукция становления овуляторных менструальных циклов у девочек-подростков с данной патологией, улучшение фертильности и профилактика транзиторной гипотиреоксинемии у молодых женщин с АИТ, в том числе в первые 12 недель беременности, что особенно важно для интеллектуального потенциала будущего ребенка.

Позитивный эффект левотироксина в данной ситуации реализуется через оптимизацию функциональных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидно-гонадной оси. Левотироксин в дозах,

не вызывающих тиреотоксикоза, обладает мягким иммуномодулирующим действием, реализуемым в первую очередь за счет оптимизации содержания тиреоидных гормонов в организме. Высокие дозы левотироксина, вызывающие медикаментозный тиреотоксикоз, наоборот, могут способствовать старту системной аутоиммунной патологии.

Иммуносупрессорная терапия не используется для лечения АИТ как монопатологии. Иммуносупрессия представляет собой специфический метод коррекции ряда аутоиммунных заболеваний, в том числе тех вариантов АИТ, которые сочетаются с высокой активностью другой аутоиммунной патологии, в первую очередь аутоиммунной офтальмопатии, и сопровождаются нарастанием клинических и лабораторных признаков аутоагрессии.

Нестероидные противовоспалительные препараты. АИТ как монопатология — не основание для применения этой группы препаратов.

Другие препараты. Как правило, их применение в иммуномодулирующих целях для коррекции АИТ не целесообразно.

Не используют широко назначаемый в 1990-е годы препарат левамизол из-за возможных побочных реакций (миопатический синдром, «гриппоподобный» синдром, алопеция, агранулоцитоз и т.д.). Дозы левамизола, вызывающие иммуномиметический эффект и иммуносупрессорный, индивидуальны, что затрудняет прогнозирование конечных результатов лечения и не позволяет рассматривать данный препарат как адекватный и безопасный иммуномодулятор.

Следует воздерживаться от применения препаратов тимуса, других белковых субстанций в лечении больных аутоиммунным тиреоидитом/тиреоидитами (особенно детей, молодых лиц). Не желателен прием растительных препаратов эхинацеи более 2 дней, назначаемых с целью улучшения иммунных функций на фоне респираторных вирусных инфекций. Возможно «подстегивание» активности процессов аутоагрессии за счет повышения экспрессии ряда цитокинов.

Иммунореабилитация. Режим труда и отдыха, достаточная физическая активность, ликвидация микроэлементозов, очагов хронической инфекции, дефицита витамина D_3, применение омега-3-ненасыщенных жирных кислот либо регулярное употребление жирной морской рыбы, минимизация гиперэстрогенемии в перименопаузе за счет контроля за ИМТ — неагрессивные методы иммунореабилитации.

Обучение больного АИТ. Для оптимизации наблюдения и лечения больных АИТ важно обучение не только больных, но и членов их семей, получение ими информации у специалиста (врача/медсестры) о благоприятном в целом характере этого заболевания и профилактике возможных обострений, условиях минимизации различных рисков для

здоровья (в том числе здоровья будущих детей), информации о «мифах нетрадиционных методов лечения».

Пациент с АИТ должен получить информацию по следующим темам:

- АИТ и возможные осложнения на фоне беременности, в послеродовом периоде.
- АИТ и аборты, вирусные инфекции, очаги хронической инфекции, инсоляция, высокие дозы йода и нетрадиционные методы лечения.
- Подготовка к беременности и важность эутиреоидной функции ЩЖ матери для развития плода и успешного родоразрешения.
- Достоинства адекватной заместительной терапии гипотиреоза препаратами синтетического левотироксина, отсутствие негативных последствий постоянного приема левотироксина при перманентной форме гипотиреоза.
- Правила приема препарата, увеличение дозы L-T_4 на фоне беременности, признаки передозировки, контролируемые лабораторные показатели.
- Об отсутствии негативного действия физиологических доз йода (200 мкг/сут) у беременной и лактирующей женщины с диагнозом АИТ.
- Режим труда и отдыха, профилактика возраст-ассоциированных и гипотиреоз-ассоциированных заболеваний.

2.2. Безболевой тиреоидит

Заболевание щитовидной железы, более вероятно аутоиммунного генеза, характеризующееся лимфоидной инфильтрацией и иммунодеструктивным процессом в тиреоидной ткани, что приводит к снижению захвата радиофармпрепарата при сканировании ЩЖ (молчащая/не отвечающая ЩЖ) и развитию симптоматики транзиторного тиреотоксикоза. Синонимы безболевого тиреоидита — спорадический тихий/молчащий тиреоидит.

Этиология и патогенез. Безболевой тиреоидит, так же как и послеродовый, — аутоиммунная органоспецифическая патология ЩЖ, что следует из идентичной цитологической и гистоиммунопатологической картины. Различие состоит в инициирующем событии — отсутствует непосредственная связь с беременностью и родами в случае спорадического безболевого тиреоидита, и, наоборот, она есть при послеродовом.

Противоречивы сведения о возможных этиологических факторах при спорадическом безболевом тиреоидите. Не накоплено достаточного количества клинической и иной информации о данном варианте патологии ЩЖ. Возможные механизмы инициации спорадического безболевого тиреоидита уточняются.

Доминирует инфекционная теория запуска процессов аутоагрессии. Существует и мнение об отсутствии изначально аутоиммунного генеза деструктивного процесса в ЩЖ. Тем не менее у больных безболевым тиреоидитом с выраженной симптоматикой тиреотоксикоза диагностически определяют положительные уровни тиреоидных стимулирующих аутоантител (TSAb) уже на момент дебюта заболевания, хотя и более низкие величины, чем при БГБ. В последующем частота классической БГБ выше среди лиц, перенесших безболевой и послеродовый тиреоидит.

Спорадический безболевой тиреоидит составляет до 1% всех случаев впервые выявленного тиреотоксикоза, встречается примерно в 2 раза чаще у женщин, четкие цифры соотношения полов отсутствуют.

Клиническая картина. В течении безболевого тиреоидита выделяют фазу транзиторного гипертиреоза/тиреотоксикоза и фазу гипотиреоза, которая может быть как транзиторной, так и перманентной.

Болевые ощущения в области ЩЖ при спорадическом безболевом тиреоидите, как правило, отсутствуют, что и определило его название. Однако существуют описания клинических случаев с неприятными тянущими, умеренной интенсивности болями в ЩЖ, сниженным захватом ^{131}I, высокими концентрациями TPOAb в сыворотке крови, но цитологическими изменениями, характерными для хронического аутоиммунного тиреоидита.

На начальном этапе в клинической картине доминируют проявления легкого или средней тяжести тиреотоксикоза. Больных беспокоит сердцебиение, потливость, раздражительность, эмоциональная лабильность. Поскольку продолжительность фазы транзиторного тиреотоксикоза невелика, то редко наблюдаются потеря веса и мышечная слабость. В сравнении с БГБ для клинической картины спорадического безболевого тиреоидита характерна смазанность симптоматики.

Больные нуждаются в динамическом наблюдении, так как у многих после нескольких эпизодов транзиторного чередования фаз тиреотоксикоза, гипотиреоза и эутиреоза развивается перманентный гипотиреоз, что требует постоянной заместительной терапии.

Щитовидная железа: размеры чаще в пределах нормы или имеет место незначительное увеличение, реже небольшой зоб. ЩЖ умерен-

ной плотности, в преобладающем числе случаев нечувствительная при пальпации.

Диагностика. *Диагностические критерии спорадического безболевого тиреоидита:* сниженный захват радиофармпрепарата при сканировании. ЩЖ обычно небольшого объема. Легкая симптоматика транзиторного тиреотоксикоза или гипотиреоза, высокие концентрации ТПО-АТ/TPOAb (как и при других вариантах хронического аутоиммунного тиреоидита).

Рекомендуемый минимальный объем обследования больного: сканирование ЩЖ ^{131}I, УЗИ ЩЖ, общий анализ крови, определение ТТГ, $сT_4$, ТПО-АТ.

В случае выявления при УЗИ узловых образований или участков, подозрительных на возможный злокачественный процесс, выполняют УЗИ в динамике, проводят ТАБ с последующим цитологическим исследованием.

Сканограмма ЩЖ: сниженный захват радиофармпрепарата — характерное проявление безболевого тиреоидита.

Ультразвуковое исследование ЩЖ: сонографическая картина характеризуется равномерным снижением эхогенности.

Лабораторные параметры тиреоидного статуса: ТТГ слегка супрессирован (< 0,5–0,1 мМЕ/л), $сT_4$ обычно незначительно выше верхней границы нормы; ТПО-АТ в 1,5 раза и более превышают диагностический порог.

Общий анализ крови: не характерно повышение СОЭ. Возможны лейкопения, относительный лимфоцитоз, легкая анемия.

Цитология пунктатов ТАБ ЩЖ: выраженная лимфоцитарная инфильтрация (преимущественно Т-клеточный фенотип лимфоцитов), разрушение или дегенерация тиреоидных фолликулов.

Гистоморфология. Изменения могут быть как фокальные, так и диффузные с наличием лимфоидных фолликулов (выявляются у 50% больных безболевым тиреоидитом). Отличительная черта этого варианта АИТ от остальных — отсутствие стромального фиброза и оксифильных изменений.

Дифференциальная диагностика. *Подострый тиреоидит и безболевой тиреоидит.* Сниженный захват радиофармпрепарата при сканировании ЩЖ характерен для безболевого и подострого тиреоидита, а также смазанная симптоматика деструктивного тиреотоксикоза. Наличие высоких концентраций ТПО-АТ (в несколько раз превышающих диагностический порог при использовании качественных диагностических наборов), нормальные значения СОЭ и отсутствие интенсивных болей с иррадиацией позволяют провести дифференциальную

диагностику этих заболеваний. Безболевой тиреоидит — чаще случайная диагностическая находка, в то время как подострый характеризуется клинической картиной с доминированием болевого синдрома.

Послеродовый тиреоидит и безболевой тиреоидит. Основное различие — в наличии или отсутствии временной связи с беременностью и родами. Несмотря на идентичность цитологических, гистоморфологических, лабораторно-инструментальных и клинических проявлений, симптоматика транзиторного деструктивного тиреотоксикоза в большинстве случаев безболевого тиреоидита мягче.

Болезнь Грейвса—Базедова, автономия ЩЖ и безболевой тиреоидит. Наличие тиреотоксикоза у больного с небольшим зобом или нормальными размерами ЩЖ определяет целесообразность проведения сканирования ЩЖ прежде, чем назначить тиреостатические препараты. Сниженный захват радиофармпрепарата, повышенные концентрации ТПО-АТ позволяют уточнить диагноз. Неиммунный генез тиреотоксикоза и наличие очагов тиреоидной автономии исключают на основании диагностических величин ТПО-АТ. В ряде ситуаций, когда больной уже начал принимать тиреостатики, для исключения БГБ определяют уровень аутоантител к ТТГ-рецептору типа TSAb или TBI.

Тиреоидит Хашимото и безболевой тиреоидит. Несмотря на то что и тот и другой являются вариантами аутоиммунной патологии ЩЖ, имеют место следующие различия: сниженный захват радиофармпрепарата в случае безболевого и пестрая картина сканнограммы с неравномерным захватом ^{131}I при классическом тиреоидите Хашимото. Клинической необходимости в обязательной ТАБ для проведения дифференциальной диагностики этих двух вариантов тиреоидита нет, однако при выполнении ТАБ и последующем цитологическом исследовании обращают внимание на отсутствие стромального фиброза при безболевом тиреоидите, клеток Ашкенази, оксифильной трансформации.

Лечение. В фазу деструктивного тиреотоксикоза назначают только β-адреноблокаторы. Средние терапевтические дозы пропранолола — 360 мг/сут (прием препарата каждые 4–6 ч). Использование тиреостатических препаратов не оправдано и ошибочно: биосинтез тиреоидных гормонов и так снижен (деструктивный генез тиреотоксикоза).

Больные безболевым тиреоидитом нуждаются в динамическом наблюдении, так как у большинства после нескольких эпизодов транзиторного чередования фаз тиреотоксикоза, гипотиреоза и эутирсоза развивается перманентный гипотиреоз, длительное время остающийся субклиническим. В ряде случаев с профилактической целью на этапе восстановления захвата ^{131}I и при наличии эутиреоза назначают небольшие дозы препаратов L-тироксина в дозе 25–50 мкг/сут. Титро-

вание дозы проводят по уровню ТТГ. Оптимальные пределы концентрации ТТГ — 1,0–2,0 мМЕ/л. У больных с перманентным гипотиреозом осуществляют постоянную заместительную терапию.

2.3. Послеродовый тиреоидит

Аутоиммунное органоспецифическое заболевание щитовидной железы, развивающееся через 6 недель — 6 месяцев послеродового периода, сопровождающееся лимфоидной инфильтрацией и иммунодеструктивным процессом в тиреоидной ткани.

Этиология и патогенез. Послеродовый тиреоидит, так же как и безболевой, — аутоиммунная органоспецифическая патология ЩЖ, что следует из идентичной гистопатологической картины. Главное различие — непосредственная связь с беременностью и родами в случае послеродового тиреоидита.

Механизмы запуска процессов органоспецифического аутоиммунитета при послеродовом тиреоидите уточняются. Обсуждается возможная стимулирующая роль «отмены» феномена физиологической иммуносупрессии после родоразрешения, а также патогенетический вклад повышенных концентраций ТПО-АТ. Носительство ТПО-АТ и особенно нарастание их содержания в сыворотке крови в ходе беременности повышает многократно вероятность развития послеродового тиреоидита в течение полугода после родоразрешения.

Клиническая картина. В течении послеродового тиреоидита выделяют фазу транзиторного тиреотоксикоза и фазу гипотиреоза, которая может быть как транзиторной, так и персистирующей.

Болевые ощущения в области ЩЖ для послеродового тиреоидита не характерны. Возможны неприятные ощущения у некоторых больных при пальпации, которые никогда не достигают интенсивности, характерной для подострого тиреоидита, и не иррадиируют.

На начальном этапе в клинической картине доминирует симптоматика тиреотоксикоза различной выраженности. Больных беспокоит сердцебиение, потливость, раздражительность, эмоциональная лабильность. Поскольку продолжительность фазы транзиторного тиреотоксикоза невелика, то редко наблюдаются выраженная потеря веса и миопатический синдром. Женщины нуждаются в динамическом наблюдении, так как у многих после нескольких эпизодов транзиторного чередования фаз тиреотоксикоза, гипотиреоза и эутиреоза развивается персистирующий гипотиреоз, что требует постоянной заместительной терапии.

Щитовидная железа: размеры чаще в пределах нормы или незначительно увеличены, реже — зоб. Структура ЩЖ при пальпации — умеренной плотности, эластичная, в преобладающем числе случаев нечувствительная при пальпации.

Основные диагностические критерии: развитие тиротоксикоза/гипотиреоза через 6 недель — 6 месяцев послеродового периода; наличие высоких концентраций ТПО-АТ, низкий захват ^{123}I или ^{131}I щитовидной железой, гипоэхогенная ЩЖ при УЗИ.

Рекомендуемый минимальный объем обследования больного: сканирование ЩЖ с ^{131}I, УЗИ ЩЖ, общий анализ крови, определение ТТГ, $сТ_4$, ТПО-АТ. *Примечание.* В случае выявления при сонографическом исследовании узловых образований или участков, подозрительных на возможный злокачественный процесс, выполняют УЗИ в динамике, проводят ТАБ ЩЖ с последующим цитологическим исследованием.

Сканограмма ЩЖ: как правило, имеет место отсутствие накопления радиофармпрепарата.

Ультразвуковое исследование ЩЖ: сонографическая картина характеризуется диффузным снижением эхогенности.

Лабораторные параметры тиреоидного статуса: в зависимости от фазы заболевания соответствуют характеристикам тиреотоксикоза с различным уровнем супрессии ТТГ (< 0,5 мМЕ/л), гипотиреоза или эутиреоза. Величины $сТ_4$ и $сТ_3$ сыворотки крови отражают тиреоидный статус больного на момент забора биологического материала. За счет иммунодеструктивного процесса возрастает содержание ТГл/Tg в сыворотке крови. Концентрация ТПО-АТ/TPOAb многократно превышает диагностический порог. Повышены уровни ТГ-АТ, но данный вид аутоантител являются менее специфичным показателем, чем ТПО-АТ.

Общий анализ крови: не характерно повышение СОЭ. Не редкость — лейкопения, относительный лимфоцитоз, легкая анемия (при низких значениях Hb крови, числа эритроцитов — исключают алиментарный, постгеморрагический и иной генез анемии).

Цитология пунктатов ТАБ ЩЖ: выраженная лимфоцитарная инфильтрация (преимущественно Т-клеточный фенотип лимфоцитов), разрушение или дегенерация тиреоидных фолликулов. Изменения могут быть как фокальные, так и диффузные с наличием лимфоидных фолликулов (выявляются у большинства женщин с послеродовым тиреоидитом). Отличительная черта послеродового тиреоидита, как и безболевого от остальных вариантов АИТ, — отсутствие стромального фиброза и оксифильных изменений.

Дифференциальная диагностика. *Подострый тиреоидит и послеродовый тиреоидит.* Сниженный захват радиофармпрепарата при сканиро-

вании ЩЖ характерен для послеродового и подострого тиреоидита. Для них же — смазанная симптоматика деструктивного тиреотоксикоза. Наличие высоких концентраций ТПО-АТ (в несколько раз превышающих диагностический порог при использовании качественных диагностических наборов), нормальные значения СОЭ и отсутствие интенсивных болей с иррадиацией позволяют провести дифференциальную диагностику этих заболеваний. Послеродовый тиреоидит — чаще случайная диагностическая находка, в то время как подострый характеризуется яркой клинической картиной с доминированием болевого синдрома.

Безболевой тиреоидит и послеродовый тиреоидит. Основное различие — в наличии или отсутствии временной связи с беременностью и родами.

Болезнь Грейвса—Базедова и послеродовый тиреоидит. Наличие тиреотоксикоза у женщины в послеродовом периоде определяет целесообразность проведения сканирования ЩЖ и дообследования. Сниженный захват радиофармпрепарата, повышенные концентрации ТПО-АТ позволяют верифицировать диагноз. При длительном персистировании тиреотоксикоза, нарастании его тяжести и формировании явного зоба, учитывая возможность сочетанной аутоиммунной патологии ЩЖ, определяют уровень аутоантител к ТТГ-рецепторам типа TSH-RS, TBII для верификации БГБ.

Тиреоидит Хашимото и послеродовый тиреоидит. Несмотря на то что и тот и другой — варианты хронического аутоиммунного тиреоидита, имеют место следующие различия: сниженный захват радиофармпрепарата в случае послеродового, и пестрая картина сканнограммы с неравномерным захватом ^{131}I при классическом тиреоидите Хашимото. Клинической необходимости в обязательной ТАБ ЩЖ для проведения дифференциальной диагностики этих двух вариантов тиреоидита нет. Однако при выполнении ТАБ и последующем цитологическом исследовании обращают внимание на отсутствие стромального фиброза, клеток Ашкенази и оксифильной трансформации при послеродовом тиреоидите.

Лечение. При выраженной симптоматике тиреотоксикоза назначают только β-адреноблокаторы. Решают вопрос о лактации. Средние терапевтические дозы пропранолола — 360–480 мг/сут (прием препарата каждые 4–6 ч).

Так как биосинтез тиреоидных гормонов снижен и генез тиреотоксикоза — деструктивный, тионамиды и другие тиреостатические препараты не назначают.

Женщины с послеродовым тиреоидитом нуждаются в динамическом наблюдении, так как у большинства из них после нескольких эпи-

зодов транзиторного чередования фаз тиреотоксикоза, гипотиреоза и эутиреоза развивается стабильный гипотиреоз.

У некоторых персистирует тиреотоксикоз — иммунодеструктивный тиреотоксикоз сменяется преимущественно иммунным с появлением тирсоидстимулирующих аутоантител. После дообследования больной и подтверждения формирования сочетанного характера аутоиммунной органоспецифической патологии ЩЖ, наличия высоких концентраций тиреоидстимулирующих аутоантител подбирают дозу тиамазола или пропилтиоурацила.

В ряде случаев с профилактической целью на этапе восстановления захвата ^{131}I и наличии эутиреоза назначаются небольшие дозы препаратов левотироксина в дозе 25–50 мкг/сут. Титрование дозы проводят по уровню ТТГ (целевые уровни 1,0–2,0 мМЕ/л). У больных с персистирующим гипотиреозом осуществляют постоянную заместительную терапию.

2.4. Тиреоидит Риделя (фиброзный тиреоидит, инвазивный фиброзный тиреоидит)

Заболевание щитовидной железы, сопровождающееся массивным замещением нормальной тиреоидной ткани фиброзной, увеличением размеров щитовидной железы с вовлечением в процесс капсулы, близлежащих фасций и мышц шеи, постепенным нарастанием сдавления окружающих органов, развитием гипотиреоза.

Очаги фиброза/разрастание фиброзной ткани наблюдаются в окружающих мягких тканях и мышцах шеи, что послужило появлению термина «инвазивный фиброзный тирсоидит».

Редкая патология, регистрируется в 0,06–0,3% случаев хирургических вмешательств.

Тиреоидит Риделя может сочетаться с медиастинальным фиброзом, склерозирующим холангитом, ретробульбарным фиброзом. Полагают, что эти изменения могут быть проявлением одного процесса.

Этиология и патогенез. Многообразие клинико-морфологических вариантов тиреоидита Риделя определило разнообразие трактовок патогенеза. Продолжаются дискуссии о наиболее вероятном генезе тиреоидита Риделя — или чисто фиброзном неиммунном, что спорно для системного фиброза, или аутоиммунном. Выявляемая лимфоидная инфильтрация ЩЖ, гистопатологические проявления и диагнос-

тические уровни тиреоидных аутоантител свидетельствуют в пользу исходно аутоиммунного происхождения тиреоидита Риделя. В последние годы обсуждается вирусная теория запуска процессов аутоагрессии при фиброзном тиреоидите.

Гистопатология. Тиреоидная паренхима постепенно замещается плотной фиброзной тканью, вовлекающей в процесс капсулу ЩЖ, мышцы и фасции шеи. В начале заболевания ЩЖ инфильтрируется плазматическими клетками, лимфоцитами, макрофагами и другими иммунными клетками, наблюдается процесс иммунного воспаления, исходом которого является агрессивное развитие фиброза. В ряде случаев отмечаются признаки ангиита, вовлекающего в процесс вены, но при этом нет атипии фибробластов и воспалительных клеток, не обнаруживается оксифильной метаплазии, что отличает зоб Риделя от склерозирующих лимфом и карцином со склерозом.

Гистологическая картина зоба Риделя часто похожа на фиброзный вариант зобного варианта АИТ, поэтому некоторые авторы и рассматривают зоб Риделя как разновидность этой формы АИТ, что остается спорным. При зобе Риделя снижение функции ЩЖ встречается в 30–40% случаев в течение первых 5 лет после верификации диагноза и связано с потерей функционирующей тиреоидной паренхимы.

Клиническая картина. Ранние клинические признаки тиреоидита Риделя — это ощущения поддавливания и дискомфорт в области передней поверхности шеи, быстрое нарастание плотности ЩЖ.

По мере прогрессирования заболевания появляются жалобы на дисфагию, затруднение речи, иногда афонию, нарушение дыхания.

Щитовидная железа: пальпаторно определяется увеличенная в размерах щитовидная железа, необычно плотная, часто неоднородной структуры, спаянная с окружающими тканями из-за вовлечения в процесс капсулы. Патологический процесс может захватывать симметрично как обе доли щитовидной железы, так и локализоваться в одной из них (особенно в начале заболевания). Регионарные лимфатические узлы обычно не увеличены. У части больных при длительном течении процесса ЩЖ спаяна с окружающими тканями.

Общее состояние больных длительное время остается относительно удовлетворительным и зависит от темпов нарастания трахеоэзофагеальной компрессии и своевременности коррекции гипотиреоза.

В течение первых 10 лет болезни у 25–30% больных тиреоидитом Риделя развивается ретроперитонеальный и/или медиастинальный фиброз. Возможно развитие гипопаратиреоза с появлением соответствующей симптоматики.

Диагностика. Основные диагностические критерии тиреоидита Риделя: наличие выраженного фиброза ткани ЩЖ, верифицированного сонографически и цитологически, повышенный уровень ТПО-АТ, быстрый рост зоба высокой плотности с симптомами сдавления окружающих органов, фиброзные изменения мягких тканей и мышц шеи.

Предварительный диагноз тиреоидита Ридля устанавливают на основании жалоб больного на чувство давления в области шеи, дисфагию, нарушение дыхания, выявление необычайно плотной, спаянной с окружающими тканями ЩЖ с быстрым увеличением объема.

Рекомендуемый минимальный объем обследования больного: сонография ЩЖ и регионарных лимфатических узлов, ТПО-АТ, ТТГ крови, общий анализ крови, ТАБ ЩЖ и лимфатических узлов, цитология пунктата.

Ультразвуковое исследование ЩЖ: сонографические признаки выраженного фиброза в виде тяжей, массивных участков, захватывающих одну или обе доли, утолщение капсулы, нарушение смещаемости ЩЖ при глотании, иногда фиксация к трахее и пищеводу. УЗИ позволяет верифицировать участки фиброза в мягких тканях и мышцах шеи.

Сканирование ЩЖ: снижение захвата ^{131}I, массивные «холодные» очаги или пестрая картина включения радиофармпрепарата.

ТАБ ЩЖ и цитологическое исследование. На ранних этапах заболевания ЩЖ инфильтрирована плазматическими клетками, большими и малыми лимфоцитами, макрофагами. На более поздних появляются фиброз и деструкция фолликулов, признаки ангиита. Как правило, не отмечается атипии фибробластов и воспалительных клеток, нет оксифильной метаплазии.

МР-томография. Визуализируют распространенность фиброзных изменений в медиастинальной области, ретроперитонеальной, распространение склеротических процессов со ЩЖ на окружающие ткани.

Лабораторные параметры тиреоидного статуса: развитие гипотиреоза подтверждается нарастанием уровня ТТГ, снижением свободных фракций T_4 и T_3 сыворотки крови.

Концентрация ТПО-АТ обычно выше диагностического порога на начальных этапах заболевания, но при большой длительности заболевания и выраженном фиброзном процессе отмечается тенденция к снижению абсолютных цифр тиреоидных аутоантител.

Гистоморфология. Гистологическая картина зоба Риделя отличается от таковой при АИТ большей выраженностью фиброзных изменений. При небольшой длительности заболевания похожа на фиброзный вариант зобного варианта АИТ, поэтому некоторые авторы и рассматривают зоб Риделя как разновидность этой формы АИТ, что остается спорным.

Дифференциальная диагностика. Плотная структура железы и спаянность с окружающими тканями определяют целесообразность проведения дифференциальной диагностики с раком ЩЖ.

Сонографически структура регионарных лимфатических узлов не подобна тиреоидной ткани, что позволяет исключить наличие метастазов. Наличие признаков выраженного распространенного фиброза ткани ЩЖ, плотной капсулы и отсутствие характерных структурных дефектов с размытыми контурами характерно для тиреоидита Риделя. Цитологическое исследование пунктатов из разных участков ЩЖ позволяет уточнить диагноз. При необходимости выполняют определение молекулярных маркеров рака ЩЖ.

При тиреоидите Риделя тиреоидная паренхима постепенно замещается плотной фиброзной тканью, которая разрушает капсулу и переходит на мышцы и мягкие ткани. На начальных этапах ЩЖ инфильтрирована плазматическими клетками, лимфоцитами, а фиброз и деструкция тиреоидных фолликулов появляются позже. Отмечаются признаки ангиита (вовлекаются вены). Не обнаруживают атипии фибробластов, оксифильной метаплазии. Эти данные помогают цитологам дифференцировать зоб Риделя со склерозирующими лимфомами и карциномами с сильным склерозом.

Лечение. Используются на разных этапах развития тиреоидита Риделя как медикаментозные, так и хирургические методы.

Глюкокортикоиды. Кортикостероиды могут быть полезны для стабилизации фиброза, но обратного развития процесса не наступает.

Тамоксифен. Существуют незначительный опыт успешного снижения темпов прогрессирования фиброза ЩЖ и иных локализаций при применении тамоксифена. Требуются дополнительные наблюдения.

Заместительная терапия гипотиреоза. Препараты левотироксина используют, как и при другой этиологии гипотиреоза.

При симптомах сдавления трахеи используют хирургический метод лечения. В последние годы все чаще выполняют тотальную тиреоидэктомию с послсдующей заместительной терапией препаратами L-тироксина.

2.5. Болезнь Грейвса—Базедова

Аутоиммунное органоспецифическое заболевание, характеризующееся избыточной продукцией тиреоидных гормонов и диффузным увеличением ЩЖ в результате воздействия тиреоидстимулирующих аутоантител.

Синонимы: болезнь Грейвса, болезнь Базедова, болезнь Пари.

Термин «диффузный токсический зоб» не отражает патогенетической сути заболевания и не используется в мировой тиреоидологической практике.

БГБ может быть монозаболеванием, сочетаться с другой аутоиммунной патологией ЩЖ (АИТ) либо с аутоиммунными полигландулярными синдромами или их компонентами (наиболее часто СД 1-го типа), сочетаться с аутоиммунными неэндокринными заболеваниями (аутоиммунной офтальмопатией, ревматическими заболеваниями, витилиго, хроническим активным гепатитом и др.). Не редкость, особенно для старших возрастных групп, сочетание БГБ с узловой патологией ЩЖ — как доброкачественной, так и злокачественной. При сочетании с токсической аденомой генез тиреотоксикоза смешанный (иммунный и неиммунный).

В течении БГБ выделяют фазы клинико-гормональной/гормонально-иммунологической декомпенсации, суб- и компенсации. Исходя из особенностей течения БГБ и эффективности лечения отражают в диагнозе наличие ремиссии (в том числе и ее продолжительность) либо рецидив БГБ. При неоднократных рецидивах в диагнозе отмечают рецидивирующий характер БГБ и возможные причины такого течения заболевания, указывают сочетающуюся с БГБ патологию (АИО, претибиальную микседему и др.), наличие осложнений БГБ (кардиальных и иных). В 30–40% случаев двухгодичного медикаментозного лечения ремиссия БГБ захватывает всю оставшуюся жизнь.

Этиология и патогенез. В регионах достаточного поступления йода с продуктами питания частота тиреотоксикоза любой этиологии достигает 1,3% (0,5% субклинического и 0,7% клинического). Как полагают, на долю БГБ приходится 70–80% от этой величины. Среди европейцев средние показатели заболеваемости БГБ составляют 20–25 на 100 тыс. в год. В регионах легкого и умеренного йодного дефицита (Дания) показатели заболеваемости БГБ несколько ниже — 14,8 на 100 тыс. населения в год.

По данным разных авторов, семейный анамнез болезни Грейвса—Базедова имеет место в 45–60% случаев. Носительство антитиреоидных аутоантител (ТПО-АТ и ТГ-АТ) достигает 50% среди сибсов.

Уровень конкордантности (идентичной встречаемости) в отношении БГБ при исследованиях монозиготных близнецовых пар достигал 35% и только 3% — в случае дизиготных. Полагают, что генетические факторы доминируют в подавляющем числе случаев болезни Грейвса—Базедова (до 79%), в остальных 21% — это вклад факторов окружающей среды.

Микробные и вирусные агенты могут участвовать в инициации и прогрессировании органоспецифического аутоиммунитета.

В первых исследованиях была отмечена высокая ассоциация БГБ у европейцев с гаплотипом HLA-B8. В дальнейших работах показана сильная связь с HLA-DR3, частота носительства которого достигала 40–55% у больных БГБ и имела место примерно у 15–30% общей популяции. Относительный риск развития БГБ при этом достигал более 4%.

Связь HLA-генов с риском развития БГБ есть не только у европейцев, хотя ассоциированные аллели при этом — другие. В японской популяции высокий риск БГБ связан с носительством HLA-B35, у китайцев — HLA-Bw46, афроамериканцев — DRB3*0202. В смешанной бразильской популяции была выявлена ассоциация с HLA-DR3, что позволило предположить некую универсальность данной ассоциации не только среди европейцев. Впрочем, европейские предки имелись у большинства обследованных.

Гаплотип HLA-DR3 имеет более 20 подтипов. Болезнь Грейвса—Базедова ассоциирована со специфической последовательностью DR3 аллели. Недавние исследования показали преимущественную трансмиссию HLA-аллелей, определяющих восприимчивость к БГБ, от отцов к детям (у которых развилось данное заболевание).

Для тиреоидных аутоантигенов, презентируемых Т-клеткам HLA-молекулами, был выявлен механизм интратиреоидной презентации без использования классической антиген-презентирующей клетки, какими в норме являются макрофаги и дендритические клетки. В щитовидных железах больных АИТ и БГБ, в отличие от здоровых, тироциты экспрессируют HLA класса II молекулы, что может инициировать аутоиммунный процесс путем прямой тиреоидной аутоантигенпрезентации, или как вторичное событие — после продукции цитокинов инфильтрирующими Т-клетками.

Патогенетическая роль в развитии клинико-лабораторных проявлений БГБ принадлежит тиреоидстимулирующим антителам (TSAb). Помимо стимулирующих антител к рецептору ТТГ сыворотка больных БГБ содержит в малом количестве антитела, ингибирующие стимуляцию тироцитов ТТГ, а также нейтральные антитела, которые, связываясь с рецептором ТТГ, не оказывают ни стимулирующего, ни блокирующего действия.

Тиреоидстимулирующие аутоантитела (TSAb), выявляемые у больных БГБ, поликлональны, хотя и относятся в своей массе к иммуноглобулинам подкласса G1.

Среди стимулирующих аутоантител к ТТГ-Р выделяют:

- антитела, повышающие продукцию цАМФ клетками фолликулярного эпителия ЩЖ и захват ими йода (TSAb);
- антитела, стимулирующие рост ЩЖ (TGSAb);
- недавно выделенные стимулирующие антитела (SAb), отличные от TSAb.

Ген, кодирующий синтез рецептора ТТГ, находится на 14-й хромосоме. В норме повышение уровня ТТГ приводит к угнетению экспрессии этого гена и снижению числа рецепторов ТТГ, т.е. имеет место обратная отрицательная связь. При аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы стимулирующие антитела (TSAb), наоборот, еще болсе стимулируют экспрессию этого гена, что приводит к повышению числа рецепторов ТТГ и поддержанию активности аутоиммунных процессов, увеличению размеров ЩЖ.

К блокирующим антителам относятся:

- АТ, которые блокируют как базальную активность аденилатциклазы, так и индуцируемую связыванием ТТГ со своим рецептором на мембране тироцита (TSBAb);
- АТ, блокирующие рост щитовидной железы (TGBAb) и АТ, ингибирующие связывание ТТГ со своим рецептором (сюда входят, в том числе, и TBII). При классической БГБ количество блокирующих антител минимально. В случае изменения баланса стимулирующих и блокирующих антител возможна трансформация клинической картины БГБ в изменения по типу АИТ.

Антитела типа TBII суммарно объединяют и стимулирующие, и блокирующие аутоантитела (определяются и те и другие одновременно).

Лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ. При БГБ и АИТ наблюдается лимфоцитарная инфильтрация ЩЖ. Инфильтрирующие ЩЖ Т-лимфоциты экспрессируют провоспалительные цитокины. Тиреоидные фолликулярные клетки (TFC) при аутоиммунной органоспецифической патологии, в отличие от здоровой ЩЖ, также продуцируют многие цитокины. Очаги лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ становятся участками активного биосинтеза тиреоидных аутоантител, провоспалительных цитокинов. Несмотря на то что и АИТ, и БГБ аутоиммунные заболевания ЩЖ, деструкция ткани ЩЖ наблюдается преимущественно в случае АИТ и лишь у небольшого числа больных БГБ.

Дискуссии о возможности сочетания в одной ЩЖ процессов по типу БГБ и АИТ продолжаются не столь активно, как десятилетие тому назад, поскольку результаты динамических наблюдений за больными подтверждают реальность такого клинического варианта. Другое дело,

что в большинстве случаев диагностируют изменения, характерные для преобладания процессов органоспецифической аутоагрессии либо по типу БГБ, либо АИТ.

Один из механизмов лимфоидной инфильтрации ткани ЩЖ при БГБ — экспрессия тироцитами больных хемотаксических цитокинов, что в здоровом организме не наблюдается. Хемокины относятся к суперсемейству хемотаксических цитокинов, принадлежащих к IL-8, которые индуцируют направление миграции иммунных клеток, включая моноциты, лимфоциты и нейтрофилы, к местам воспаления.

Идентифицировано 2 основных семейства хемокинов:-хемокиновая группа (CXC), в которой первые 2 цистеина в каждой молекуле отделены единичной неконсервативной (не передаваемой эволюционно). К ней принадлежат IL-8, INF-gamma-индуцируемый протеин-10 (IP-10) и монокин (Mig), индуцируемый INF-gamma.

Вторая хемокиновая группа: -CC или хемокины. Характеризуется тем, что первые два цистеина в каждой молекуле следуют друг за другом. В эту группу входят воспалительный протеин макрофагов MIF-1 и моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1), и RANTES — протеин, экспрессируемый и секретируемый Т-лимфоцитами в ходе активации.

Хемокины CC-семейства — хемоаттрактанты Т-лимфоцитов и моноцитов. CXC-хемокины оказывают хемотаксические эффекты на лейкоциты, участвующие в аллергических реакциях, например, нейтрофилы. Действие CXC-хемокинов при этом заключается в привлечении нейтрофилов и промоции их прилипания к эндотелиальным клеткам с последующей трансмиграцией через сосудистую стенку, инвазией в ткань и миграцией по ходу хемокинового градиента на протеиновом матриксе и клеточной поверхности к месту локального воспаления.

Хемокин IL-8 продуцируется тиреоидными фолликулярными клетками (TFC) *in vitro* в ответ на цитокиновую стимуляцию. Как показали последующие исследования, также происходит экспрессия MCP-1, Mig и IP-10, MIF-1, MIF-1, RANTES и не только *in vitro*, но и в ткани ЩЖ больных БГБ и АИТ. Полагают, что тироциты при данной патологии вовлечены в процессы органоспецифической аутоагрессии, так как способны экспрессировать хемокины и модулировать лимфоидную инфильтрацию ЩЖ.

Патоморфологические проявления БГБ. Гипертрофия и гиперплазия тиреоидной паренхимы — основное патоморфологическое проявление БГБ. Характерные изменения тиреоидного эпителия — от кубовидной трансформации до высокого цилиндрического с папиллярными включениями. В тироцитах при БГБ увеличены размеры ап-

парата Гольджи и число митохондрий, вакуолизирован коллоид. Наряду с указанными изменениями выражена диффузная инфильтрация ткани ЩЖ лимфатическими и плазматическими клетками. Возможны крупные очаги инфильтрации, подобные таковым при АИТ (типа тиреоидита Хашимото).

Клиническая картина. Ранними клиническими признаками БГБ могут быть жалобы на повышенную раздражительность и нервозность, потливость, мышечную слабость, плохую переносимость повышения температуры окружающей среды, снижение массы тела (редко повышение). Иногда появляются параллельно ранние признаки аутоиммунной офтальмопатии (чувство песка под веками, фотофобия, периорбитальная отечность). Начало БГБ бывает как внезапным, так и постепенным.

В стадии развернутой клинической симптоматики доминируют жалобы на сердцебиение, не зависящее от положения тела и времени суток; пульсацию сосудов, особенно в области шеи; мышечную слабость, кардиалгии. Отмечают дальнейшее похудание, несмотря на повышенный аппетит; ускоренную перистальтику, диарею. Нервозность больных нарастает, снижается продуктивность умственной деятельности. Выражены рассеянность, обидчивость, плаксивость. Больных беспокоят чувство жара, дрожь во всем теле. Мужчины иногда указывают на наличие половой слабости, женщины — на нарушения менструального цикла. Нередко больные обращают внимание на увеличение размеров шеи или появление образования в области шеи.

При клиническом осмотре характерен *внешний вид* больного: «тревожный взгляд», суетливость, нерациональность движений, многословие, плаксивость, дрожание рук (мелкоразмашистое, симметричное), дрожь во всем теле.

Кожные покровы. Сосуды кожи расширены, кожа «бархатистая» и теплая, отмечается общий гипергидроз. Реже наблюдается уплотнение кожи передней поверхности голеней (3—5%), увеличение объема голеней в области голеностопных суставов. В 15—25% имеет место гиперпигментация кожных покровов, в том числе диффузная, как при классической болезни Аддисона, с гиперпигментацией слизистых (очаговой, диффузной), ареол, рубцов, мест трения, ладонных линий.

Исключают сочетание БГБ и первичной надпочечниковой недостаточности, либо развитие относительной надпочечниковой недостаточности на фоне избытка тиреоидных гормонов.

Пигментация век — симптом Еллинека — наблюдается часто, особенно у женщин с длительно некомпенсированным тиреотоксикозом.

Участки гипопигментации — витилиго — регистрируются в 1–3% случаев БГБ, что отражает сочетание двух аутоиммунных заболеваний. У больных БГБ наблюдается стойкий дермографизм, нередко беспокоит кожный зуд.

Волосы: у 20–40% больных БГБ наблюдается диффузное выпадение волос на голове еще до начала тиростатической терапии. Выраженность этого процесса не всегда коррелирует с тяжестью тиреотоксикоза. Возможно поредение бровей, волосяного покрова в подмышечных впадинах, в области лона, на телс. В случае сочетания БГБ и *alopecia areata* появляются локальные участки отсутствия волос. Редко БГБ сочетается с *alopecia totalis.*

Ногти при БГБ могут быть блестящими, мягкими, истонченными. Рост ногтей обычно ускорен. Часто наблюдается продольная исчерченность, иногда койлонихия (ложкообразные ногти), реже риконихия (шероховатые ногти, порой «грязные»). Онихолизис — отслоение ногтевой пластинки от ногтевого ложа («ногти Пламмера») наблюдается у части больных БГБ на фоне длительно некомпенсированного тиреотоксикоза. Локализация — пальцы рук либо стоп, либо и те и другие. Изменения обратимы на фоне тиреостатической терапии.

Щитовидная железа: диффузно увеличена, эластичная, симметричная, безболезненная, различной плотности (как правило, менее плотная, чем при АИТ). Иногда за счет лимфоидной инфильтрации создается впечатление ее неоднородности. Нет абсолютного параллелизма между степенью увеличения ЩЖ и тяжестью БГБ.

Изменения со стороны глаз: глазные щели расширены, редкое мигание (симптом Штельвага). Может наблюдаться пигментация век (симптом Еллинека), блеск глаз (симптом Крауса), нарушение конвергенции глазных яблок (симптом Мебиуса). При взгляде вверх обнаруживается участок склеры между верхним веком и радужной оболочкой (симптом Кохера), при взгляде вниз — между нижним веком и радужной оболочкой (симптом Грефе).

Следует отличать глазные симптомы БГБ, обусловленные симпатической гипериннервацией, от признаков аутоиммунной офтальмопатии, которая может встречаться при любом аутоиммунном заболевании ЩЖ — как БГБ, так и АИТ. Тяжелые классы АИО достоверно чаще ассоциируются с БГБ.

В случае АИО больных беспокоит слезотечение, рези в глазах, ощущение «песка» под веками, иногда диплопия. Выявляют отек периорбитальных тканей, инъецированность склер. При прогрессировании процесса могут иметь место явления кератита, иридоциклита, неврита зрительного нерва.

Сердечно-сосудистая система: пульсация сосудов в области шеи, синусовая тахикардия, повышение систолического и снижение диастолического давления (увеличение пульсового давления). Возможны нарушения сердечного ритма по типу мерцательной аритмии, формирование синдрома «тиреотоксического» сердца с явлениями хронической недостаточности кровообращения по правожелудочковому типу.

К кардиоваскулярной манифестации иммунного тиреотоксикоза относят развитие на фоне БГБ синдрома Принцметала (*Prinzmetal s-m*), а также пролапса или утолщения створок митрального клапана (МК). Отложения гликозаминогликанов в створках МК, как полагают, аутоиммунного генеза. Подобное бывает только при иммунном тиреотоксикозе и отсутствует при гипертиреозе за счет очагов автономного функционирования в ЩЖ.

Формирование дилатационной или гипертрофической тиреотоксической кардиомиопатии характерно для случаев длительного отсутствия адекватной тиреостатической терапии. Предполагают возможный вклад как гуморальных, так и клеточных реакций аутоиммунитета в миокарде.

Фибрилляция предсердий регистрируется в 10—15% случаев БГБ, чаще у пожилых больных. Чем менее длительно существует фибрилляция предсердий, тем больше шансов спонтанного восстановления синусового ритма на фоне тиреостатической терапии и достижении эутиреоза. Наличие анатомических дефектов митрального клапана или левого предсердия делают менее вероятным самостоятельное восстановление ритма при нормализации сывороточных концентраций cT_4, cT_3. Фибрилляция желудочков и преждевременное сокращение желудочков встречаются крайне редко. Неспецифические изменения ЭКГ при БГБ заключаются в укорочении интервала *P—R* (вторичные изменения по отношению к ускоренной проводимости через атриовентрикулярный узел).

Наиболее высокий риск формирования сердечной недостаточности в условиях повышенного сердечного выброса и потребности тканей в кислороде формируется у больных БГБ старше 50 лет с нарушениями сердечного ритма, включая фибрилляцию предсердий.

В свою очередь, вероятность развития нарушений сердечного ритма выше при наличии предшествующих БГБ сердечно-сосудистых заболеваний — анатомических дефектов клапанного аппарата, системной артериальной гипертензии, коронарной патологии, перенесенных инфекционных эндокардитов, миокардитов.

В группе больных БГБ, у которых развивается сердечная недостаточность на фоне тиреотоксикоза, в отличие от больных БГБ без дан-

ного осложнения, отмечаются более высокие показатели общего периферического сопротивления с непропорциональным возрастанием при физической нагрузке.

У молодых больных БГБ без предшествующей кардиальной патологии, если развивается сердечная недостаточность, то она преимущественно связана с высоким сердечным выбросом и циркуляторным застоем, обусловленным задержкой жидкости. При тиреотоксикозе сердечный выброс в покое приближается к максимально возможным величинам, и в случае стрессовой ситуации, физической нагрузки, беременности, хирургических вмешательств потенциал для дальнейшего возрастания отсутствует. В результате внутрипредсердное давление увеличивается, приводя к легочным и периферическим отекам. Подобная ситуация усугубляется фибрилляцией предсердий, еще более ухудшая функциональное состояние предсердий и желудочков.

Чем выраженнее и длительнее симптоматика тиреотоксикоза у больного БГБ, тем выше частота случаев сердечной недостаточности с большим сердечным выбросом.

Периферическая нервная система. Изменения проявляются гиперкинезами, хореподобными подергиваниями (у детей), повышением глубоких сухожильных рефлексов. Тиреотоксическая миопатия встречается у больных БГБ с длительно некомпенсированным тиреотоксикозом.

ЦНС. Изменение функции ЦНС в той или иной степени регистрируется у всех больных БГБ, что проявляется беспокойством, возбудимостью, расстройством сна, нарушением концентрации внимания. Возможны острые нарушения психики, требующие вмешательства психоневролога.

Тиреотоксическая энцефалопатия чаще развивается на фоне длительного отсутствия адекватного лечения БГБ. Проявляется нарастанием возбуждения, бессонницей, головокружением или нарушениями координации, появлением патологических рефлексов, признаков повышения внутричерепного давления. Не исключаются и общие аутоиммунные механизмы в развитии тиреотоксической энцефалопатии и энцефалопатии Хашимото.

Половая система: при длительной клинико-гормональной декомпенсации у женщин отмечаются нарушения менструального цикла по типу опсоменореи, реже аменореи, может наблюдаться лакторея/галактореа. У мужчин — снижение либидо, потенции, реже встречается гинекомастия.

Желудочно-кишечный тракт: возможны нарушения по типу диареи. При тяжелой форме БГБ формируется тиреотоксическая гепатопатия,

что связано с гепатотоксическим действием метаболитов тиреоидных гормонов. Возможны сочетания БГБ с хроническим активным гепатитом, аутоиммунным гастритом.

Нейроиммуноэндокринная система: возможны нарушения функции коры надпочечников, поджелудочной железы. У длительно некомпенсированных больных БГБ развивается нейроиммуноэндокринная дезинтеграция, формируется акцидентальная трансформация тимуса. Поэтому при осмотре больного следует установить признаки недостаточности коры надпочечников (в том числе относительной), начальные проявления нарушений гомеостаза глюкозы (нарушение толерантности к глюкозе), диагностировать спленомегалию и гепатомегалию. Тимомегалия — не редкость у больных с длительно существующим некорригированным тиреотоксикозом. Иногда БГБ развивается на фоне тимомы.

Болезнь Грейвса—Базедова в детском возрасте. Общая частота БГБ у детей от 0 до 15 лет достигает 8 случаев на 1 млн детского населения в год. Пики заболеваемости приходятся на возрастной период 10—14 лет. Встречаемость БГБ у детей до 4 лет достигает 1/1 млн, исключая состояния перинатального гипертиреоза. В ранней возрастной группе половых различий в частоте не зарегистрировано. БГБ является лидирующей причиной тиреотоксикоза в детском возрасте. Более редкие случаи включают в себя врожденные мутации ТТГ-рецептора, феномен резистентности к тиреоидным гормонам, токсическую аденому, токсическую карциному, синдром McCune—Albright и ТТГ-продуцирующую аденому гипофиза.

БГБ крайне редко регистрируется у детей моложе 4 лет, но если развивается в таком возрасте, вызывает серьезные нарушения роста и развития ребенка, включая задержку психомоторного развития. Описаны случаи дебюта БГБ в возрасте 6 месяцев, 1 года.

Перинатальное повреждение мозга и краниосиностоз — характерные осложнения иммунного тиреотоксикоза, обусловленного БГБ, особенно у детей до 2 лет. В возрасте до 4 лет БГБ чаще развивается у детей, матери которых имели БГБ, особенно в период беременности. Если БГБ диагностируется поздно и ребенок в течение полугода — двух лет не получает тиреостатической терапии, это вызывает необратимые впоследствии изменения его интеллектуального и физического развития.

При сочетании БГБ и аутоиммунной офтальмопатии течение последней в раннем детском возрасте благоприятное, с обратным развитием симптоматики по мере достижения эутиреоидного состояния. У детей редко развиваются сердечная недостаточность и нарушения сердечного ритма, даже при тяжелых формах БГБ.

При дебюте БГБ в возрасте 10 лет и более отмечаются ускорение роста и процессов окостенения, задержка полового развития. Уже на ранних стадиях патологического процесса доминируют изменения со стороны ЦНС: ухудшение успеваемости в школе, конфликты с взрослыми и сверстниками, суетливость, двигательное возбуждение, немотивированная смена настроения, гримасничанье, хореоподобные подергивания и т.д. Рано появляются мышечная слабость и быстрая утомляемость. В более поздние сроки развития БГБ отмечается атрофия мышц проксимальных отделов конечностей, преимущественно плечелопаточного пояса. Для детей характерен не мелкий тремор пальцев вытянутых рук, а асимметричный, крупноразмашистый, более грубые, хореоподобные подергивания пальцев и отдельных мышечных групп. Возможно появление ночного недержания мочи, что ранее не отмечалось.

Нарушение терморегуляции встречается только в случае тяжелого некомпенсированного тиреотоксикоза до начала тиреостатической терапии, причем в виде кратковременных повышений температуры тела, а не стойкого субфебрилитета либо лихорадки.

Болезнь Грейвса—Базедова в пожилом возрасте. Особенность БГБ в старших возрастных группах — превалирование в клинической симптоматике нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы: мерцательной аритмии, признаков недостаточности кровообращения, рефрактерных к проводимой терапии. Электрокардиографические фибрилляции предсердий иногда появляются за несколько недель до развития более яркой клинической картины тиреотоксикоза и могут рассматриваться как маркер возможного тиреотоксикоза у лиц старших возрастных групп.

У пожилых больных даже при субклиническом тиреотоксикозе риск персистирующей формы фибрилляции предсердий в 3 раза и более превышает таковой у их сверстников без тиреотоксикоза. Развитие фибрилляции предсердий у пожилых больных БГБ повышает риск системных эмболий и инсультов. Размеры щитовидной железы могут быть небольшими.

У пожилых больных иногда встречается так называемый «апатетический» или анэмоциональный вариант БГБ, который проявляется прогрессирующим похуданием вплоть до кахексии, эмоциональной вялостью, загромождённостью, высокой частотой летального исхода. Риск формирования данного варианта выше при отсутствии своевременной диагностики и лечения БГБ.

Диагноз БГБ наиболее вероятен при наличии характерной клинической картины БГБ, жалоб больного и данных о семейном анамнезе аутоиммунных заболеваний, особенно ЩЖ.

Помимо семейного анамнеза аутоиммунных болезней ЩЖ при постановке диагноза БГБ обращают внимание на аутоиммунную эндокринную и неэндокринную патологию у обследуемого больного. Учитывают возможное влияние факторов, способствующих реализации генетического несовершенства в системе иммунологического контроля (острые и хронические инфекции, особенно носоглотки, психические травмы, тяжелые соматические заболевания, «критические» возрастные периоды или состояния — пубертат, беременность, роды, аборты, перименопауза).

Принимают во внимание типичные клинические проявления БГБ в виде характерных жалоб (на сердцебиение, потливость, мышечную слабость, раздражительность, плаксивость, похудание при нормальном или повышенном аппетите, диарею, дрожание пальцев рук и пр.) и внешнего вида больного (тревожный взгляд, блеск глаз, мелкоразмашистый симметричный тремор рук и всего тела, гипергидроз, бархатистая, теплая на ощупь, иногда гиперемированная кожа). Информативны результаты объективного осмотра — диффузный зоб, эластичный, умеренной плотности (реже неоднородный при пальпации).

Обращают внимание на глазные симптомы БГБ (расширенные глазные щели, редкое мигание, гиперпигментация, дрожание век, симптомы Кохера и Грефе) или наличие признаков АИО (в том числе инъецированная конъюнктива, периорбитальная отечность, истинный экзофтальм и др.).

Учитывают стойкий характер тахикардии, повышение систолического и снижение диастолического АД (увеличение пульсового давления), нарушения сердечного ритма по типу фибрилляции предсердий, признаки сердечной недостаточности, формирование синдрома «тиреотоксического сердца». Уточняют наличие тиреотоксической миопатии в виде слабости мышц проксимальных отделов конечностей. Тиреотоксический периодический паралич является более редким проявлением БГБ.

При постановке диагноза БГБ важно уточнить характер изменений со стороны ЦНС: беспокойство, раздражительность, возбудимость, плаксивость, расстройства сна, нарушения концентрации внимания; наличие повышенных глубоких сухожильных рефлексов, гиперкинезов. Принимают во внимание нарушения функции желудочно-кишечного тракта в виде диареи, увеличение размеров печени, селезенки. Уточняют наличие эректильной дисфункции, гинекомастии у мужчин. Отмечают характер нарушений менструальной функции у женщин, исключают или подтверждают беременность обследуемой. На этапе

клинического осмотра уточняют наличие клинических признаков недостаточности коры надпочечников, нарушений углеводного обмена. Исключают сочетание БГБ с претибиальной микседемой, акропатией, другой патологией.

Основные диагностические критерии БГБ: характерная клиническая картина БГБ, супрессия ТТГ крови (< 0,1 мМЕ/л), $сТ_4/сТ_3$ – выше верхней границы нормы для используемого набора (> 20,0 пмоль/л для $сТ_4$ или > 9,0 пмоль/л для $сТ_3$; в типичных случаях БГБ — многократное превышение верхней границы нормы), уровень ТВП выше диагностического порога — 14,0 Е/Л (обычно > 25,0 Е/л).

Рекомендуемый минимальный объем обследования больного на этапе верификации диагноза БГБ.

1-й этап — общий анализ крови; ТТГ в сыворотке крови, $сТ_4$ (при супрессии ТТГ и нормальных значениях $сТ_4$ — определение $сТ_3$).

Примечание. Определение антител к рецептору ТТГ типа ТВП или TSHR-TSAb на этапе верификации диагноза БГБ желательно, но необязательно в случае типичной клиники и иных лабораторных проявлений БГБ.

Высокие сывороточные концентрации ТПО-АТ подтверждают аутоиммунный характер патологии ЩЖ, но не позволяют дифференцировать БГБ или АИТ.

2-й этап — УЗИ ЩЖ (при выявлении узлового образования ЩЖ — сцинтиграфия ЩЖ с ^{131}I или ^{99m}Tc-пертехнетатом, ТАБ ЩЖ при сочетании с узловой патологией); ЭКГ; биохимический анализ крови (АСАТ, АЛАТ, базальная гликемия/либо стандартный ГТТ с 75 г глюкозы.

Рекомендуемый минимальный объем обследования больного БГБ в ходе медикаментозной тиреостатической терапии: мониторируют уровни $сТ_4/сТ_3$ крови (периодичность — при коррекции дозы препарата, но не реже 1 раза в 3 месяца).

Первые 3 месяца контролируют общий анализ крови — каждые 2 недели, затем периодичность определения зависит от конкретной клинической ситуации, но не реже 1 раза в 3–4 месяца.

При необходимости мониторируют биохимические параметры крови, ЭКГ и т.д.

Уровень ТТГ-Р-АТ (типа ТВП или TSHR-TSAb) определяют после 1 и 2 лет терапии тиреостатиками.

Примечание. Уровень ТТГ крови не является показателем, позволяющим адекватно оценивать качество титрования дозы тиреостатического препарата, так как длительно остается супрессированным, даже на фоне снижения свободных фракций $Т_4$ и $Т_3$.

Рекомендуемый минимальный объем обследования больного БГБ перед решением о прекращении медикаментозной тиреостатической терапии: антитела к рецептору ТТГ типа TBII или TSHR-TSAb; ТТГ, cT_4/cT_3 крови; УЗИ ЩЖ. *Примечание.* Высокие уровни антител к рецептору ТТГ типа TBII или TSHR-TSAb после 2 лет тиреостатической терапии являются маркером высокого риска рецидива иммунного тиреотоксикоза.

Общий анализ крови. Часто отмечается лейкопения (еще до начала тиреостатической терапии), относительный и абсолютный лимфоцитоз, реже тромбоцитопения.

Биохимический анализ крови. Как правило, имеет место гипохолестеролемия, в том числе и у пожилых больных. Снижаются концентрации триацилглицерола, холестерола ЛПНП, ЛПОНП, другие фракции липидов.

Отмечается относительное увеличение содержания глобулинов (особенно G-фракции), может быть гипербилирубинемия, повышение уровня АСАТ, АЛАТ.

ГТТ с 75 г глюкозы. При проведении ГТТ с нагрузкой глюкозой возможно выявление нарушения толерантности к глюкозе на фоне некомпенсированного тиреотоксикоза.

Параметры гемостаза. Со стороны свертывающей системы крови — снижение уровня протромбина и агрегационной способности тромбоцитов.

Ультразвуковое исследование ЩЖ. УЗИ ЩЖ при БГБ позволяет оценить размеры этого органа, его структуру, исключить или выявить узловые образования, усиление кровотока. Структура железы может быть диффузно пониженной эхогенности (при выраженной лимфоидной инфильтрации).

ТАБ ЩЖ и цитологическое исследование. Проводят при сочетании БГБ и узловой патологии ЩЖ. Необходимости в ТАБ ЩЖ для верификации диагноза БГБ обычно нет. Цитологическое исследование пунктата ЩЖ при БГБ выявляет цилиндрическую деформацию эпителия тиреоидных фолликулов и инфильтрацию стромы ЩЖ плазматическими клетками, большими и малыми лимфоцитами, макрофагами.

Гистоморфология. Гистологическая картина зоба при БГБ отличается от таковой при АИТ цилиндрической трансформацией тиреоидных фолликулов, более выраженной васкуляризацией ткани ЩЖ.

Сканирование ЩЖ: повышенный захват радиофармпрепарата (^{131}I- либо ^{99}Tc-пертехнетата) имеет, как правило, диффузный характер.

У пожилых больных БГБ при длительном отсутствии адекватной тиреостатической терапии возможно наличие «холодных» очагов или

пестрая картина включения радиофармпрепарата (снижение захвата радиофармпрепарата в участках лимфоплазмоцитарной инфильтрации или истинных узлах). Для верификации характера «холодных» узлов сочетают УЗИ ЩЖ и сканирование, выполняют ТАБ образований. Иногда используют нагрузочные тесты при сканировании ЩЖ для уточнения наличия в одной железе очагов автономного функционирования и изменений по типу БГБ (более характерно для пожилых больных).

Лабораторные исследования параметров тиреоидного статуса: для некомпенсированного иммунного тиреотоксикоза характерно возрастание уровня cT_4 в сыворотке крови на фоне супрессии ТТГ крови (< 0,5–0,1 мМЕ/л). В случае супрессии ТТГ, но нормальных значений cT_4 — определяют концентрацию cT_3 (T_3-тиреотоксикоз).

Лабораторные исследования уровня аутоантител. Концентрация ТПО-АТ/TPO-Ab крови у больных БГБ значительно выше диагностического порога: > 100,0–500,0 мМЕ/л; ТГ-АТ/TgAb >100,0–200,0 мЕ/л.

Антитела к ТТГ-Р типа ТВП у больных БГБ обычно выше 25,0 Е/л (при диагностическом пороге 14,0 Е/л). Уровень тиреоидстимулирующих аутоантител/TSHRS-Ab в сыворотке крови, как правило, также выше диагностического порога в 1,5–2 раза.

ЭКГ. При проведении ЭКГ отмечается синусовая тахикардия или трепетание предсердий, вольтаж ЭКГ у молодых больных высокий, возможно снижение интервала *S–T*, остроконечные зубцы *T*.

Фенотипирование мононуклеаров периферической крови. На фоне некомпенсированного тиреотоксикоза у больных БГБ отмечают снижение числа CD3+лимфоцитов и CD8+клеток, но увеличение числа CD4+лимфоцитов и CD19+клеток, CD3/HLA-DR+. *Примечание.* Необходимости в рутинном выполнении сложных иммунологических исследований у больных БГБ для верификации диагноза нет. Определение иммунологических параметров с помощью устаревших методик нецелесообразно.

Другие исследования. Регистрируют повышение уровней иммуноглобулинов (G1–4) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), возрастание плазменных концентраций провоспалительных цитокинов, в первую очередь IL-6.

Дифференциальная диагностика. *Болезнь Грейвса—Базедова, функциональная автономия ЩЖ и безболевой тиреоидит.* Наличие тиреотоксикоза у больного с небольшими размерами зоба или нормальными размерами ЩЖ определяет целесообразность проведения сканирования ЩЖ прежде, чем назначить тиреостатические препараты. Сниженный захват радиофармпрепарата, повышенные концентрации

ТПО-АТ позволяют уточнить диагноз. Неиммунный генез тиреотоксикоза исключают на основании высоких величин ТПО-АТ. В ряде ситуаций, когда больной уже начал принимать тиреостатики, для исключения БГБ определяют уровень аутоантител к ТТГ-рецептору типа TSAb или TBII. У пожилых больных возможно сочетание иммунного и неиммунного тиреотоксикоза за счет наличия очагов тиреоидной автономии.

Сложности порой возникают при диссеминированном варианте тиреоидной автономии. Отсутствие клинических признаков сочетанной аутоиммунной патологии, результаты сцинтиграфии ЩЖ на фоне супрессивных тестов, отсутствие диагностических уровней аутоантител к ТТГ-рецептору типа TSAb или TBII позволяют верифицировать диагноз в нетипичных клинических случаях.

Болезнь Грейвса—Базедова и аутоиммунный тиреоидит. Наличие умеренной плотности зоба и нетяжелой симптоматики тиреотоксикоза определяет целесообразность проведения дифференциальной диагностики между этими двумя органоспецифическими аутоиммунными заболеваниями. В отличие от классического варианта БГБ тиреотоксикоз у больных АИТ обычно легкий, реже средней тяжести; как правило, транзиторный. Часто отмечается связь с перенесенной респираторной вирусной инфекцией. Его генез может быть обусловлен как наличием тиреоидстимулирующих антител к рецептору ТТГ, хотя и в меньших концентрациях, чем при классической болезни Грейвса—Базедова, так и деструктивным процессом в ЩЖ (распространенные участки сниженного захвата ^{131}I). В последнем случае симптоматика тиреотоксикоза чаще смазанная, проходит самостоятельно в течение 1—2 недель.

Разграничить промежуточные варианты аутоиммунного зоба преимущественно по типу АИТ либо преимущественно по типу БГБ помогает определение аутоантител к ТТГ-рецепторам типа TSH-RS или TBII.

Лечение. При подтверждении диагноза БГБ определяют тактику лечения. Идеального метода лечения БГБ не существует. Медикаментозная терапия БГБ остается основным методом коррекции указанной патологии в странах Европы, в Японии. При этом хирургическое лечение или терапия радиоактивным йодом — методы выбора при неэффективности медикаментозной терапии. В США же основным методом лечения БГБ, в том числе у детей, в течение нескольких десятилетий остается радиойодтерапия.

Медикаментозная терапия БГБ. Медикаментозная терапия применяется до полной ликвидации клинико-лабораторных проявлений

БГБ и ее продолжительность, согласно общепринятым протоколам, должна быть не менее 2 лет. Основными тиреостатическими препаратами являются производные тионамидов.

Производные тионамидов. Для тиреостатической терапии наиболее эффективны производные тионамидов: карбимазол, метимазол (тиамазол, мерказолил) и пропилтиоурацил. В начале лечения применяются оптимальные терапевтические дозы, которые постепенно снижаются под контролем клинических симптомов и уровней cT_4/cT_3 крови. В ходе терапии мониторируют концентрации аутоантител к рецептору ТТГ/TSHR-Ab (типа TBII или TSAb).

Карбимазол. В сыворотке крови быстро конвертируется в метимазол (10 мг карбимазола превращаются в 6 мг метимазола).

Метимазол. Метимазол почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Пик концентрации в крови — через 1–2 ч после приема. Сывороточные уровни метимазола дозозависимы и коррелируют с эффектами на процессы органификации йода. Клиренс не изменен при почечной патологии, но возрастает в случае заболевания печени. Полупериод элиминации метимазола — 6–8 ч. Продолжительность действия метимазола после однократного приема *per os* в среднем достигает 24 ч, что позволяет эффективно использовать однократный прием всей суточной дозы.

Метимазол практически не связывается с белками крови, липофилен, хорошо проникает через мембраны, в том числе через плаценту и эпителий молочных желез, попадая в кровоток плода и молоко лактирующих женщин.

Фармакологический потенциал метимазола рассматривается как примерно в 10 раз превышающий таковой у пропилтиоурацила, однако индивидуальные различия могут достигать пятидесятикратного увеличения, что нельзя объяснить, исходя из их биохимических концентраций либо интратироидного метаболизма препаратов (исследования *in vitro* не позволили выявить более выраженное ингибирование ТРО-катализируемых реакций метимазолом, чем пропилтиоурацилом).

Пропилтиоурацил. Полностью всасывается после приема *per os*. Пик подъема концентрации — через час, дозозависимый. Сывороточные концентрации пропилтиоурацила коррелируют с его тиростатическим действием, обусловленным ингибированием активности Т4-5′-дейодиназы, включения активированного йода в тирозильные фрагменты тироглобулина на этапе органификации.

Полупериод элиминации пропилтиоурацила — 1–2 ч. Не изменяется при патологии печени либо почек, а также у детей и пожилых лиц.

Элиминация происходит преимущественно ренальным путем после предварительного образования его глюкуронид-дериватов в печени. До 80–90% пропилтиоурацила находится в сыворотке крови в связанном с белками крови состоянии (преимущественно альбуминами). Имеет место малое прохождение пропилтиоурацила через плаценту, мембраны, в том числе попадание в грудное молоко.

Продолжительность фармакологического действия пропилтиоурацила колеблется от 12 до 24 ч (зависит от концентрации препарата в крови и интратироидного метаболизма), превосходит полупериод его элиминации, достигая 24 ч, что позволяет использовать двукратный прием препарата (однократный — реже). Вначале пропилтиоурацил назначается каждые 6–8 ч, затем переходят к менее частым приемам, обычно — двукратным.

Принципы выбора тиреостатического препарата. В лечении БГБ эффективны как пропилтиоурацил, так и метимазол (в 90% случаев). В Европе и Японии чаще назначают метимазол, чем пропилтиоурацил. В США пропилтиоурацил используют в 2 раза чаще, чем метимазол (объясняется его большим опытом применения — появился на 5 лет раньше метимазола на фармакологическом рынке, а также способен ингибировать конверсию T_4 в T_3 на периферии).

Сывороточные концентрации T_3 снижаются быстрее в случае использования пропилтиоурацила, что не имеет существенного клинического значения, за исключением выраженного T_3-тиреотоксикоза. В целом терапия метимазолом способствует быстрой нормализации сывороточных концентраций cT_3 и cT_4.

Преимущества различных производных тионамидов. Метимазол — преимущества использования по сравнению с пропилтиоурацилом: дозы меньше, возможен однократный прием (для пропилтиоурацила желателен двукратный), ниже стоимость препарата, быстрее происходит нормализация сывороточных концентраций T_4 и T_3.

Пропилтиоурацил: имеет некоторые преимущества в применении, по сравнению с метимазолом, в случае беременности, лактации, тиреотоксического криза.

Начальные дозы тиреостатической терапии. Пропилтиоурацил: форма выпуска таблетки — 50 мг (пропицил). Начальная доза — 100 мг 3 раза в день, затем переходят на прием всей суточной дозы одно- или двукратно.

Метимазол: форма выпуска таблетки — 5 или 10 мг (коммерческие названия: тирозол, тиамазол, мерказолил). Начальная доза: 20–30 мг/день (крайне редко – 40–60 мг, эффективность высоких доз не доказана). Можно давать суточную дозу однократно либо разделить

на 2–3 приема. Начальные дозы метимазола у ребенка составляют 0,5–0,6 мг/кг веса/день.

Титрование дозы тиреостатического препарата. Увеличивать в начале терапии суточные дозы метимазола от 20–30 мг до 40–60–80 мг неверно, так как тиреостатическое действие не нарастает параллельно величине дозы. При этом вероятность побочных эффектов возрастает. Различия в тиреостатическом эффекте низких суточных доз метимазола (10 мг) и высоких (40 мг) после 6 недель приема незначительны (нормализация сывороточных концентраций T_3 и T_4 наблюдается у большинства больных, получающих как 10 мг, так и 40 мг/сут). Вопрос об увеличении дозы как препаратов метимазола, так и пропилтиоурацила рассматривают после 4–6 недель непрерывной терапии. Процент больных БГБ, нуждающихся в приеме более высоких доз, крайне низкий. Описаны единичные случаи применения суточных доз пропилтиоурацила в 2000 мг у больных, резистентных к тиреостатической терапии.

Поддерживающие дозы тиреостатической терапии. Продолжительность непрерывной тиреостатической терапии при болезни Грейвса должна быть не менее 2 лет, тогда частота рецидивов минимизируется. Поддерживающие суточные дозы тиамазола составляют обычно 2,5–5,0 мг, пропилтиоурацила — 25–50 мг.

Критерии снижения дозы тиреостатического препарата. Основанием для снижения дозы тиреостатического препарата служат ликвидация клинической симптоматики тиреотоксикоза и нормализация cT_4, cT_3.

Лечение поддерживающей дозой проводится не менее 2 лет. Ранняя отмена препарата неизбежно приводит к рецидиву БГБ. Имеет место прямая корреляционная зависимость между достижением стабильной ремиссии и продолжительностью непрерывной тиреостатической терапии.

В ходе терапии мониторируют клинические проявления БГБ, возможные ранние признаки агранулоцитоза (появление афт на слизистых ротовой полости, ангины). В течение первых 6 недель тиреостатической терапии контролируют общий анализ крови 1 раз в 7–14 дней. Абсолютного параллелизма между величиной дозы тиреостатического препарата и риском развития агранулоцитоза нет, поэтому на первом месте стоит информирование больного БГБ, в том числе о возможных осложнениях тиреостатической терапии и необходимостью в подобных случаях немедленного обращения к лечащему врачу.

Вероятность осложнений достоверно выше у больных БГБ, длительно не получавших адекватного тиреостатического лечения, имевших перерывы в лечении, курящих.

Медикаментозный гипотиреоз. Бесконтрольное лечение препаратами тионамидов может привести к развитию медикаментозного гипотиреоза, который на первом этапе верифицируется по снижению свободных фракций T_4/T_3 (ниже нижней границы нормы). В случае отсутствия коррекции медикаментозный гипотиреоз сопровождается подъемом ТТГ/TSH (> 3,5–4 мМЕ/л), компенсаторным ростом объема ЩЖ (так называемый в прошлом «струмогенный» эффект метимазола, пропилтиоурацила), прогрессированием экзофтальма и другими проявлениями АИО.

Своевременное снижение дозы метимазола, а при невозможности регулярного мониторирования больного — сочетание его с препаратами левотироксина (адъювантная терапия) позволяют избежать этих нежелательных осложнений.

Преимуществ в исходах лечения БГБ при использовании адъювантной терапии не отмечено. Дозы препаратов левотироксина в схемах адъювантной терапии 25 · 50–75 мкг/сут.

Факторы, определяющие высокую вероятность рецидива тиреотоксикоза после завершения медикаментозной тиреостатической терапии. При оценке вероятности рецидива тиреотоксикоза у больных БГБ, обращают внимание на следующие моменты:

- выраженность клинико-иммунологической активности БГБ, в том числе учитывают тяжесть симптоматики тиреотоксикоза при дебюте БГБ, наличие сочетанной аутоиммунной патологии, характер ее развития, прогрессирование;
- своевременность назначения тиреостатической терапии, ее непрерывность и продолжительность;
- эффективность достижения эутиреоидного состояния больного и снижения активности процессов аутоагрессии (динамика сывороточных уровней ТТГ-Р-АТ/TSH-R-SAb или TBII, менее информативно — ТПО-АТ/TPOAb).

Сохраняющиеся высокие уровни антител к рецептору ТТГ типа TBII или TSHR-TSAb после 2 лет тиреостатической терапии являются маркером высокого риска рецидива иммунного тирсотоксикоза.

Побочные эффекты препаратов группы тионамидов. Большинство побочных эффектов пропилтиоурацила, метимазола, карбимазола связано с аллергическими реакциями на указанные препараты. Лихорадка, кожные высыпания, крапивница, артралгии встречаются у 1–5% больных. Чем выше используемые дозы тионамидов, тем чаще регистрируются побочные эффекты.

Серьезные побочные эффекты: агранулоцитоз (редко до 0,5%) регистрируется с одинаковой частотой как в случае применения пропил-

тиоурацила, так и препаратов метимазола. Очень редко наблюдаются: апластическая анемия, тромбоцитопения, гепатит (пропилтиоурацил), холестатический гепатит (метимазол); васкулит, лекарственный СКВ-синдром; гипогликемии (антиинсулиновые антитела).

Серьезные побочные эффекты развиваются чаще в первые 3 месяца тиреостатической терапии, хотя описаны случаи после года приема пропилтиоурацила, метимазола. Замечено, что более высокая частота побочных эффектов регистрируется не в группе больных, постоянно принимающих тиреостатические препараты в течение 1,5--2 лет, а у тех, кто делал перерывы в приеме, и затем возвращался к их использованию.

Незначительные побочные эффекты: кожные высыпания, крапивница, артралгии, транзиторная лейкопения. Редко: диспепсия, другие проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушения обоняния и вкуса, артралгии, артриты.

П р о п и л т и о у р а ц и л. В случае приема пропилтиоурацила у одной трети больных в течение 2 месяцев регистрируется транзиторный подъем уровня аминотрансфераз сыворотки крови. Более серьезные побочные эффекты — апластическая анемия, гепатит, полиартрит, гиперергический васкулит, лекарственная волчанка, за исключением агранулоцитоза — также более часто наблюдаются при использовании пропилтиоурацила.

М е т и м а з о л. Редкие осложнения тиреостатической терапии метимазолом — развитие холестатического гепатита, снижение обоняния и вкусовых ощущений.

Появление гипогликемических реакций за счет антиинсулиновых аутоантител — очень редкое осложнение у больных БГБ. Более вероятно, что его генез обусловлен поликлональной продукцией аутоантител на фоне высокой активности процессов аутоагрессии при БГБ, а не вызван приемом тиреостатиков.

Соблюдение принципа тиреостатической терапии — достижение адекватного тиреостатического эффекта меньшими дозами тиоамидов — позволяет минимизировать риск побочных эффектов (применение суточных доз метимазола 20–30 мг, а не 40–60–80 мг). Своевременная верификация диагноза БГБ и коррекция тиреотоксикоза также позволяют достичь клинико-гормональной компенсации меньшими дозами тиреостатиков. Важна преемственность всех этапов тиреостатической терапии, своевременная коррекция доз на основе адекватного мониторирования клинико-лабораторных параметров в течение всего двухлетнего периода, обучение больного, отсутствие немотивированных перерывов в приеме препаратов.

Вопрос о коррекции дозы препарата либо его отмене должен решать только врач. Своевременность и доступность консультативного осмотра у врача-эндокринолога позволяет избежать многих проблем ведения больных БГБ.

При минимальных кожных высыпаниях в случае использования одного из тиреостатиков возможно назначение параллельно антигистаминных препаратов без прекращения тиреостатической терапии. В случае отсутствия эффекта допустим перевод больного на другую форму препарата (тирозол, тиамазол, метимазол вместо мерказолила) либо другой представитель группы тионамидов (пропилтиоурацил, пропицил).

Преходящие артралгии не основание для перевода на другой тиреостатический препарат или прекращение тиреостатической терапии.

Минимизация гастроинтестинальных побочных эффектов достигается назначением тиреостатиков после приема пищи (в случае метимазола — однократный прием всей суточной дозы после завтрака либо обеда), использования обволакивающих препаратов, ингибиторов протонной помпы и т.д. Больному рекомендую диетический режим с исключением приправ, копченостей, пряностей и т.д., что также позволяет уменьшить или полностью избежать диспептических жалоб.

Появление транзиторных лейкопений на фоне тиреостатической терапии часто служит основанием для включения в схему терапии коротких курсов глюкокортикоидов в дозе 1,0—1,5 мг/кг массы тела через день в течение 2—3 недель либо назначения производных нуклеиновых кислот (метилурацил, пентоксил).

Комбинированная терапия БГБ, наряду с производными тионамидов, включает применение в первую очередь блокаторов β-адренергических рецепторов. Использование β-адреноблокаторов общепризнано в симптоматическом лечении тиреотоксикоза у больных БГБ. Другие комбинации препаратов — адъювантная терапия левотироксином, включение в схему лечения БГБ глюкокортикоидов — имеют более узкие показания и не являются стандартными методами лечения всех больных БГБ.

Блокаторы β-адренергических рецепторов. Блокада β-адренергических рецепторов приводит к уменьшению клинических проявлений тиреотоксикоза (тремора, возбуждения, гиперрефлексии), в том числе снижению ЧСС. β-адреноблокаторы в высоких и средних дозах изменяют внетиреоидный метаболизм T_4, уменьшая образование сT_3 и повышая образование реверсивного T_3 у гипертиреоидных больных. Непосредственно на функцию ЩЖ не влияют, поэтому их используют одновременно с тиреостатическими препаратами.

Каким образом, снижая активность симпатической нервной системы, удается минимизировать симптоматику тиреотоксикоза, до конца неясно. Сывороточный уровень ТТГ при этом не меняется.

Рассматриваемый эффект на метаболизм T_4 характерен только для пропранолола. Пропранолол уменьшает биодоступность cT_3, уровень его распределения в тканях снижается. Полагают, что основной точкой приложения пропранолола служат клеточные мембраны, возможное мембраностабилизирующее действие. Ингибирование образования T_3 из T_4 происходит под влиянием не только DL-пропранолола, но и в результате использования либо только D- или L- изомеров. Поскольку D-изомер пропранолола не обладает β-адренергическим антагонизмом, обсуждают возможное влияние DL-изомера на монодейодинирование (подобно действию гуанидина, который также ингибирует монодейодинирование в этой системе). Полагают, что помимо указанных механизмов пропранолол может блокировать захват cT_4 и cT_3 тканями за счет ингибирования транспортных систем. Считают, что клинически значимый результат на тиреоидный статус возможен при использовании достаточно высоких доз пропранолола.

Начальные, лечебные и поддерживающие дозы β-адреноблокаторов: начинают терапию с дозы пропранолола в 60—80 мг/сут, увеличивая ее до необходимой под контролем пульса и АД (240—360—400 мг/сут). После достижения эутиреоидного состояния больного дозу постепенно снижают. Продолжительность применения пропранолола колеблется от 6 до 12, реже — 24 месяцев в зависимости от характера кардиальной симптоматики. Величина поддерживающей дозы — от 20 до 40 мг/сут. ЧСС на фоне лечебной дозы β-адреноблокаторов не может служить клиническим критерием компенсации иммунного тиреотоксикоза при БГБ.

Препараты левотироксина (адъювантная терапия). При невозможности регулярного мониторирования состояния больного и лабораторных параметров сочетают прием производных тионамидов с препаратами левотироксина. Адъювантная терапия основана на принципе «блокируй и замещай», что позволяет избежать развития медикаментозного гипотиреоза и продолжить прием тиреостатического препарата. Средние суточные дозы левотироксина в схемах адъювантной терапии — 25—50 мкг.

Глюкокортикоиды. Показанием к включению в схему терапии БГБ глюкокортикоидов служит в первую очередь сочетание БГБ с активной АИО средней тяжести и тяжелой (2bc, 3bc, 4bc, 5abc, 6abc) либо нарастание тяжести АИО, а также длительное отсутствие адекватной тиреостатической терапии, нарастание объема ЩЖ, тяжести тиреотоксикоза, развитие осложнений БГБ, лейкопении, агранулоци-

тоза, наличие тимомегалии, спленомегалии, присоединение системного аутоиммунного заболевания.

Глюкокортикоиды потенцируют тиреостатическое действие производных тионамидов, оказывают мощный иммуносупрессорный эффект, снижая образование тиреоидстимулирующих и иных аутоантител, подавляя экспрессию провоспалительных цитокинов.

Используют синтетические глюкокортикоиды средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон) в суточной дозе не менее 1,0–1,5 мг/кг массы тела через день. Принимают всю дозу одномоментно. Продолжительность терапии глюкокортикоидами при сочетании БГБ и АИО (средней тяжести и тяжелой) определяется динамикой проявлений АИО, проводится длительно (12 недель и более). В остальных случаях возможен менее продолжительный прием.

Другие фармакологические средства в лечении тиреотоксикоза при БГБ

Неорганический йодид. Используется в последние годы крайне редко, в исключительных случаях. Непригоден для долговременной тиреостатической терапии, так как феномен ускользания от блокирующего действия йодида развивается уже после 10–14 дней приема.

Основной механизм действия неорганического йодида: снижение тиреоидного транспорта йода, процессов его активирования и органификации (эффект Вольфа–Чайкоффа), а также быстрый блок высвобождения T_4 и T_3 из ЩЖ за счет ингибирования протеолиза тиреоглобулина.

Больные БГБ более чувствительны к блокированию процессов органификации йода, чем здоровые лица. Нормализации гормонального статуса при использовании йодида не наблюдается, однако не редкость — усугубление тяжести тиреотоксикоза после отмены препарата, прогрессирование клинико-лабораторных проявлений БГБ, в том числе уплотнение структуры ЩЖ.

Очень редко препараты неорганического йодида еще применяют:

- при подготовке к хирургическому лечению — йодид калия в виде раствора Люголя (8 мг йодида на каплю) 3–5 капель 3 раза в день в течение 10 дней;
- как дополнение к радиойодтерапии;
- при лечении тиреотоксического криза (раствор йодида натрия через зонд).

Ранее полагали, что прием раствора Люголя в предоперационном периоде у больных БГБ уменьшит васкуляризацию тиреоидной ткани и, соответственно, объем кровопотери во время операции. Однако

результаты контролируемых клинических испытаний не выявили достоверных преимуществ такой схемы лечения по сравнению с *плацебо* как в снижении кровопотери, так и в манипуляциях над ЩЖ во время оперативного вмешательства. Использование раствора Люголя снижает объем кровопотери только при сочетании с β-адреноблокаторами за счет уменьшения тиреоидного кровотока, сохраняя риск послеоперационных осложнений, характерных для приема β-адреноблокаторов.

В некоторых тиреоидологических клиниках йодид назначают через 1 неделю после приема радиоактивного йода для более быстрого достижения эутиреоидного состояния больного, иногда комбинируют с метимазолом. Однако достоверных преимуществ перед монотерапией метимазолом при этом не наблюдается.

Описано уменьшение феномена «ускользания» от тиреостатических доз йодида у больных БГБ после радиойодтерапии либо хирургического лечения, что позволяет использовать йодид более длительно. Тем не менее важно клиническое мониторирование состояния больного, так как возможно быстрое развитие гипотиреоза, «подстегивание» процессов аутоагрессии (появление или утяжеление АИО).

Большинство тиреоидологических центров использует неорганический йодид только в случаях аллергических либо токсических реакций на другие тиреостатические препараты на непродолжительный период времени.

Побочные эффекты препарата неорганического йода — не редкость. Это явления йодизма (акнеподобные высыпания), сиалоадениты, васкулиты, усугубление процессов органоспецифической аутоагрессии в ЩЖ.

Калия перхлорат. Анион перхлората (ClO_4^-) является конкурентным ингибитором тиреоидного транспорта йода. Ранее калия перхлорат широко использовался в лечении тиреотоксикоза, в том числе у больных БГБ. Частое развитие апластической анемии и язвенных поражений желудка, двенадцатиперстной кишки, а также доступность других тиреостатических препаратов минимизировали применение калия перхлората.

Показания к назначению калия перхлората: ограниченные, в дозе 40–120 мг/сут (в этих дозах невелик риск побочных эффектов), в комбинации с другими тиреостатиками при резистентности к монотерапии только производными тиоамидов. Крайне редко калия перхлорат назначают при БГБ.

Карбонат лития. Тиреостатическое действие лития подобно таковому у препаратов стабильного йода, однако конкретные механизмы окончательно неясны. Полагают, что интратироидное концен-

трирование лития осуществляется за счет активного транспорта. Карбонат лития блокирует высвобождение T_4 и T_3 из щитовидной железы, нарушает процессы органификации. В случае использования карбоната лития, как и препаратов стабильного йода, имеет место феномен «ускользания», когда блокирующее действие после 2 недель приема минимизируется. Это ограничивает долговременное применение лития в тиреостатических целях. Хотя факт ингибирования функции ЩЖ препаратами лития известен более 3 десятилетий, его серьезные побочные эффекты и феномен «ускользания» не способствовали широкому использованию в лечении тиреотоксикоза при БГБ.

Исследования последних лет, выявившие усугубление процессов органоспецифической аутоагрессии у лиц, которые получали препараты лития, ограничили его применение исключительными ситуациями аллергических реакций на другие тиреостатические средства. Карбонат лития при этом назначается на короткий срок до 2 недель в дозе 120 мг *per os* каждые 8 ч с обязательным мониторированием сывороточной концентрации лития (не выше 1 ммоль/л). По своему тиреостатическому действию карбонат лития не имеет преимуществ перед метимазолом, пропилтиоурацилом, карбимазолом.

Производные йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов (йопаноевая кислота или йоподат). В случае аллергических реакций на тионамиды в схему тиреостатической терапии включают производные йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов — йопаноевую кислоту или йоподат, которые часто комбинируют с глюкокортикоидами и β-адреноблокаторами. Продолжительность тиреостатического действия йопаноевой кислоты ограничена развитием феномена ускользания, как и в случае препаратов неорганического йода. Используемые дозы — 500 мг 2 раза в день в течение недели.

Механизм действия йопаноевой кислоты: снижение уровня T_4 за счет блокирования процессов органификации йода в щитовидной железе и падение секреции тиреоидных гормонов. Тиреостатический эффект слабее и развивается медленнее, чем при использовании йодида калия. Возможно, это связано с различиями в клиренсе сT_4 и снижении захвата сывороточного T_4 печенью за счет его замены T_4 из печеночных мест связывания

Диуретики. Фуросемид назначают при наличии периодических отеков и признаков задержки жидкости.

Сердечные гликозиды. Сердечные гликозиды входят в схему коррекции сердечной недостаточности у больных БГБ. Обращают внимание на необходимость повышения дозы для достижения желае-

мого терапевтического эффекта, так как клиренс дигоксина ускорен при тиреотоксикозе, а чувствительность миокарда при БГБ к сердечным гликозидам снижена.

Антикоагулянты. Целесообразность применения антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий при тиреотоксикозе остается дискутабельной из-за малого числа ретроспективных долгосрочных исследований. Незначителен опыт применения низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин), непрямых антикоагулянтов (варфарин).

Лечение болезни Грейвса—Базедова при беременности. Женщинам репродуктивного возраста, страдающим БГБ, следует придерживаться принципа, что вопрос о беременности и рождении ребенка решается после завершения лечения по поводу БГБ и выхода на стабильную ремиссию. Если беременность все-таки наступила, тактика лечения БГБ изменяется следующим образом: доза тиреостатических препаратов уменьшается и не назначается адъювантная терапия левотироксином. Спорно применение β-адреноблокаторов в поздние сроки беременности. Тиреостатическая терапия проводится производными тионамидов. Препараты стабильного йода, перхлората калия, карбоната лития у беременных противопоказаны.

На фоне беременности наблюдается уменьшение симптоматики тиреотоксикоза в связи с повышением уровня TCT/TBG и снижением содержания в крови свободных фракций тиреоидных гормонов. Но при отмене тиреостатических препаратов возможно формирование фетального тиреотоксикоза.

Тиреоидстимулирующие аутоантитела матери (TSAb), проходя через плацентарный барьер, индуцируют иммунный тиреотоксикоз у плода. В то же время неадекватно высокие дозы тиреостатиков способствуют развитию у плода медикаментозного гипотиреоза и зоба. Механизм этого эффекта неясен, так как он регистрируется и в случае применения метимазола, который проходит через плацентарный барьер, и при применении пропилтиоурацила, который практически не проходит. Тератогенные свойства производных тионамидов до настоящего времени неизвестны, хотя и существуют единичные сообщения спорного характера.

При назначении производных тионамидов во время беременности для коррекции симптоматики гипертиреоза рекомендуют как можно более низкие дозировки. Нормализация уровня материнского ТТГ крови ведет к развитию фетального гипотиреоза и зоба приблизительно у 25% новорожденных, что частично может быть объяснено замедлением клиренса тиоамидов у плода. Поэтому в целях профилактики развития фетального гипотиреоза и зоба рекомендуют поддерживать состояние легкого гипертиреоза у матери, несмотря на риск спонтанного аборта.

Во II триместре беременности течение иммунного тиреотоксикоза улучшается из-за эффекта физиологической иммуносупрессии, что учитывают при титровании дозы тиреостатического препарата.

Пропилтиоурацил традиционно рассматривается как оптимальный препарат для коррекции иммунного тиреотоксикоза при беременности (средние начальные дозы 200—300 мг/сут, поддерживающие 50—10 мг/сут) из-за более низкого, по сравнению с метимазолом, трансплацентарного переноса. Как оказалось, метимазол также имеет свои достоинства, реализуемые при использовании малых суточных доз (10—15 мг).

Оптимальные значения лабораторных параметров тиреоидного статуса беременной с БГБ на фоне тиреостатической терапии. Уровень ТТГ крови должен оставаться супрессированным, а $сТ_4$ (реже $сТ_3$) — несколько выше верхней границы нормы.

Контроль содержания $сТ_4$ в сыворотке крови осуществляют у беременной 1 раз в месяц и чаще; ТТГ крови — не реже 1 раза в триместр.

Мониторируют концентрации аутоантител типа ТВ II либо TSH-R-SAb, а также TPOAb (обязательно) — каждый триместр.

Рекомендуемые исследования: сонографический контроль развития плода, оценка размеров фетальной ЩЖ. Исключение брадикардии у плода, не соответствие размеров плода срокам беременности (полигидроамнион, задержка внутриутробного развития плода).

Если фетальный зоб диагностирован сонографически, и после коррекции дозы тиреостатической терапии у матери (вплоть до отмены) не уменьшается в размерах, то в дальнейшем выполняют инвазивные диагностические мероприятия — амниоцентез, чрескожный забор крови из пуповины (определение $сТ_4/сТ_3$; ТПО-АТ).

При подтверждении диагноза сохраняющегося фетального гипотиреоза и зоба у плода на фоне отмененной тиреостатической терапии у матери лечебная тактика заключается в интраамниотическом введении парентеральных форм левотироксина. Частота осложнений каждой процедуры в специализированных центрах достигает 1,4%. Осложнения включают в себя воспаление хорионамниона, спонтанный аборт, кровотечение из пуповины, сопровождающееся брадикардией плода, преждевременными родами и внутриутробной гибелью плода.

Хирургическое лечение болезни Грейвса—Базедова. Показания к хирургическому лечению БГБ в последние годы в ряде стран расширились в связи с внедрением в хирургическую практику новых технологий — тиреоскопической хирургии, аутотрансплантации паращитовидных желез, интраоперационной микрохирургии сосудов и нервов, ретрансплантации паращитовидных желез в грудино-ключично-сосцевид-

ную мышцу в ходе операции на ЩЖ и т.д. Риск интраоперационных и послеоперационных осложнений в специализированных тиреоидологических центрах (послеоперационного гипопаратиреоза, пареза голосовых связок) минимизирован.

Цель оперативного лечения БГБ. В последние годы гипотиреоз рассматривается не как послеоперационное осложнение, а как искомый результат хирургического лечения БГБ.

Основные показания к хирургическому лечению БГБ:

- неоднократные рецидивы тиреотоксикоза на фоне адекватной тиреостатической терапии (непрерывная в течение 24 месяцев и более + большой объем зоба);
- неоднократные рецидивы тиреотоксикоза на фоне неадекватной тиреостатической терапии в течение 3 лет и более (ретроспективной анализ врачебных рекомендаций, отношения больного к медикаментозному лечению, соблюдение режима приема тиреостатиков);
- серьезные аллергические и токсические реакции на тиреостатические препараты + молодой возраст;
- сочетание зоба при болезни Грейвса—Базедова с узловой патологией ЩЖ (карцинома, фолликулярная неоплазия согласно цитологическому заключению).

Противопоказания к хирургическому лечению БГБ:

- декомпенсированный тиреотоксикоз или неадекватно компенсированный;
- недавно перенесенные нарушения мозгового кровообращения или инфаркт миокарда;
- период обострения соматических заболеваний.

Следует помнить, что хирургическое лечение может проводиться только на фоне клинико-гормональной компенсации тиреотоксикоза.

Показания к хирургическому лечению БГБ АТА. Несмотря на то что основным методом лечения в странах Северной и Латинской Америки служит радиойодтерапия, определено место и для хирургического подхода. Американская тиреоидологическая ассоциация (ATA) предлагает следующие показания к хирургическому лечению БГБ:

1. Хирургическое лечение как второй этап лечения (после неуспехов радиойодтерапии).
2. Резистентность к тиреостатическим препаратам, аллергические и токсические реакции на медикаментозные антитиреоидные средства, рецидивы после медикаментозной терапии.
3. Некоторым больным предлагают радиойодтерапию, но они по тем или иным причинам отказываются. В других ситуациях

захват йода щитовидной железой был недостаточен для успеха радиойодтерапии и достижения эутиреоза.

4. Большой зоб. Неудачи медикаментозного лечения чаще имеют место у больных с большими зобами. Больные БГБ с большими зобами нуждаются и в более длительном периоде для достижения эутиреоидного состояния после радиойодтерапии, применении модифицированных методов лечения радиойодом. Хотя хирургическое лечение при больших зобах сопряжено с определенными трудностями, его эффективность не зависит от предоперационного размера зоба.
5. Молодые больные. Хотя проспективные исследования, проведенные в США, демонстрируют безопасность и эффективность радиойодтерапии БГБ у детей и молодых лиц, описано некоторое (статистически недостоверное) возрастание частоты лейкемий. Теоретически у детей выше риск рецидива тиреотоксикоза после радиойодтерапии.
6. Женщины, желающие в ближайшее время забеременеть и волнующиеся о последствиях радиойодтерапии.
7. Наличие сопутствующих узловых образований ЩЖ у молодых больных БГБ. Сочетание с узлами имеет место у 20—25% больных БГБ. Проведение ТАБ узлового образования ЩЖ до операции обязательно. В случае наличия карциномы выполняют только тотальную тиреоидэктомию.
8. Трудности наблюдения за больными, получающими тиреостатические препараты. Проживание в отдаленных местах, проблемы мониторирования показателей гормонального статуса, перерывы в приеме препаратов и т.д. В случае радиойодтерапии — ожидаемые проблемы в контроле ТТГ крови в течение первого года.
9. Пожелание больного. Несмотря на то что страх радиойодтерапии неоправдан, в ряде случаев больной выбирает хирургическое лечение.

Основное требование к предоперационной подготовке больного БГБ — клинико-лабораторная компенсация иммунного тиреотоксикоза. Предпочтение отдают комбинированной тиреостатической терапии производными тионамидов в сочетании с (β-адреноблокаторами).

У больных с анамнезом рецидивов тиреотоксикоза, длительного отсутствия адекватной его коррекции, наличием осложнений БГБ и признаков высокой активности аутоиммунных процессов в организме в схемы предоперационного ведения включают глюкокортикоиды в дозе 1,0—1,5 мг/кг через день (преднизолон, метилпреднизолон).

Продолжительность дооперационного приема глюкокортикоидов — от 2 недель до 2 месяцев и более.

У больных высокого риска развития несостоятельности адаптивных стрессорных систем организма (особенно при верифицированной инцидентальной трансформации тимуса) используют парентеральное введение глюкокортикоидов в высоких дозах непосредственно перед оперативным вмешательством, во время и в течение 3 дней после.

Больные БГБ с аллергическими реакциями на производные тионамидов. В этой группе больных в схему тиреостатической терапии включают производное йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов — йопаноевую кислоту или йоподат в дозе 500 мг 2 раза в день в течение недели, которые применяют в сочетании с глюкокортикоидами и β-адреноблокаторами.

Тактика ведения больных при сочетании БГБ и АИО. В целях профилактики дебюта АИО в послеоперационном периоде либо активации процессов аутоагрессии и обострения уже существующей АИО продолжают прием синтетических глюкокортикоидов в течение не менее месяца после операции в адекватных дозах по альтернирующей схеме. Продолжительность приема определяется клинической симптоматикой у конкретного больного и наличием рисков развития или прогрессирования неэндокринной аутоиммунной патологии, ассоциированной с БГБ.

Послеоперационный гипопаратиреоз. В послеоперационном периоде мониторируют появление клинических признаков гипопаратиреоза. Выделяют как ранний послеоперационный период, так и поздний, когда возможно развитие симптоматики гипопаратиреоза, обусловленной более тонкими нарушениями кровоснабжения и функционирования паращитовидных желез.

Выполнение оперативного лечения в специализированных отделениях хирургами высокой квалификации и с достаточным опытом работы в тиреоидологии, использование современных хирургических технологий — важные аспекты минимизации данного осложнения.

Радиойодтерапия болезни Грейвса—Базедова. Подходы к терапии радиоактивным йодом в последние годы расширились во всем мире. Гипотиреоз рассматривается не как осложнение радиойодтерапии, а как ее цель. Данный метод лечения можно рекомендовать больным с впервые выявленной БГБ. Сняты возрастные и половые ограничения, так как ^{131}I не имеет доказанного тератогенного и канцерогенного эффекта у больных БГБ.

У женщин до назначения радиоактивного йода в обязательном порядке исключают возможность беременности. С этой целью непос-

редственно перед приемом радиоактивного йода проводят экспресс-тест для диагностики беременности. Во избежание беременности в первые 4 месяца после лечения радиоактивным йодом рекомендуют женщинам использовать эффективные противозачаточные средства.

Принципы лечебного действия ^{131}I при БГБ. Радиоактивный йод распадается с выделением в основном β-частиц, на чем основано его терапевтическое действие. Проникающая способность β-излучения ограничивается 2 мм, облучение окружающих ЩЖ тканей невелико. Крайне редко при использовании больших доз могут страдать паращитовидные железы.

Исход лечения радиоактивным йодом — развитие фиброза ЩЖ с замещением фолликулярного эпителия соединительной тканью. Результаты радиойодтерапии БГБ в разных странах свидетельствуют об отсутствии риска развития в последующем рака ЩЖ (не остается «субстрата для развития новообразований ЩЖ»), других онкологических заболеваний, в том числе лейкозов. На настоящий момент наибольшее число долговременных наблюдений последствий радиойодтерапии — в клиниках США. Оказалось, что частота новообразований в группе лиц, лечившихся радиойодом в молодом и детском возрасте по поводу БГБ, идентична таковой в популяции.

Использование терапевтических доз радиоактивного йода в пределах 10–15 мКи не создает опасности для медицинского персонала и близких больному лиц.

Радиоактивный йод выводится в основном с мочой. Его распространение ограничено системой канализации и из-за короткого периода полураспада (8 суток) не может привести к значительному и стойкому загрязнению окружающей среды. Между тем существуют различия в санитарно-гигиенических требованиях в разных странах. Более жесткие — в Европе и Японии, упрощенные — в США.

Показания к применению радиойодтерапии:

- больные, по разным причинам не склонные к соблюдению режима длительной медикаментозной терапии;
- рецидив тиреотоксикоза на фоне медикаментозного лечения БГБ либо после отмены терапии через 24 месяца лечения. Продолжение медикаментозной терапии при этом не намного повысит вероятность достижения стойкой клинико-иммунологической ремиссии заболевания в будущем;
- рецидивы тиреотоксикоза у больных, нарушающих режим приема тиреостатиков (целесообразны рекомендации более радикального и быстрого метода достижения эутиреоза хирургического или радиойодтерапевтического);

- рецидивы БГБ после хирургического лечения. Радиоактивный йод чаще назначают больным с рецидивом БГБ при относительно небольшом (менее 40 мл) объеме щитовидной железы. Хотя размеры зоба не ограничивают возможности радиойодтерапии, при большей величине зоба отдают предпочтение хирургическому лечению БГБ;
- отказ больного БГБ от операции;
- пожилой возраст больного, наличие тяжелой соматической патологии (важно быстрое достижение эутиреоза).

Сохраняются различия в подходах к лечению радиоактивным йодом в Европе, Японии и США.

Используемые ранее схемы лечения БГБ дробным введением относительно небольших (2–4 мКи) доз ^{131}I потеряли свою актуальность, так как, с одной стороны, риск развития позднего гипотиреоза зависит не от схемы введения ^{131}I, а от его суммарной дозы, в другой — гипотиреоз на современном этапе развития нуклеарной медицины рассматривается не как осложнение радиотерапии ^{131}I, а как цель. Кроме того, в течение всего курса дробного введения радиоактивного йода больные БГБ не должны получать тиреостатические препараты (могут снизить поглощение ^{131}I). Пребывание же в состоянии некомпенсированного тиреотоксикоза потенцирует запуск или обострение АИО. В то же время даже при однократном введении относительно больших (10–20 мКи) доз радиоактивного йода больные, оставаясь в состоянии тиреотоксикоза в течение нескольких месяцев, получают тиреостатическую терапию.

Противопоказания к лечению БГБ радиоактивным йодом исчерпываются наличием беременности и лактации. Рекомендовано предпринимать меры для предотвращения беременности в ближайшие 4 месяца после лечения радиоактивным йодом. Радиоактивный ^{131}I, попадая в организм плода или новорожденного трансплацентарно или с грудным молоком, концентрируется в ЩЖ и приводит к развитию гипотиреоза. Этого осложнения не трудно избежать при тщательном обследовании женщин до лечения, подборе при необходимости эффективных контрацептивных средств и знаний больной по основным аспектам проблемы БГБ.

Лактирующим женщинам целесообразно либо прекратить грудное вскармливание, либо отложить на некоторый срок лечение радиоактивным йодом.

Относительным противопоказанием к лечению радиоактивным йодом у взрослых лиц может быть большой размер зоба с симптомами сдавления органов шеи и средостения.

При относительно больших (более 60–80 мл) размерах зоба у больных БГБ назначение радиоактивного йода может быть менее целесообразным, так как дозы ^{131}I, необходимые для блокады функции ЩЖ, будут выше. Порой в таких ситуациях рекомендуют хирургическое лечение БГ. Однако используемые современные методики радиойодтерапии в специализированных центрах нуклеарной медицины позволяют эффективно лечить и большие по объему зобы.

Ближайшие и отдаленные последствия радиойодтерапии. В первые дни после приема радиоактивного йода у больных БГБ могут наблюдаться явления острого гастрита, артралгии, лейкопения, болезненность в области ЩЖ. В случае применения высоких доз ^{131}I возрастает вероятность развития сиалоаденитов, что встречается крайне редко при лечении больных БГБ (дозы меньше, чем в случае карциномы ЩЖ). Возможно усугубление симптоматики тиреотоксикоза, который носит сочетанный характер — иммунный и деструктивный.

Прогрессирование или развитие АИО — нежелательное последствие применения данного метода лечения БГБ. Рецидивы тиреотоксикоза также трактуются как негативный результат, и их вероятность минимизирована в специализированных центрах нуклеарной медицины, в том числе при лечении больных БГБ с большими зобами.

Тиреостатическая терапия после приема лечебных доз ^{131}I. Как правило, симптомы тиреотоксикоза после приема радиоактивного йода исчезают через 3–6 месяцев, поэтому в течение указанного периода времени целесообразен прием производных тионамидов в комбинации с β-адреноблокаторами в дозах, корригирующих симптоматику тиротоксикоза.

Профилактика ухудшения течения АИО или дебюта АИО после лечения БГБ ^{131}I. В целях профилактики ухудшения течения АИО у больных БГБ после лечения радиоактивным йодом либо развития дебюта АИО рекомендуется до применения ^{131}I достигать стабильной клинико-иммунологической ремиссии аутоиммунной офтальмопатии. Не менее важна адекватная коррекция тиреотоксикоза после приема ^{131}I до достижения эутиреоза.

Некомпенсированный иммунный тиреотоксикоз активизирует процессы органоспецифической аутоагрессии в тканях орбиты и способствует прогрессированию АИО или «старту» АИО. Для минимизации вероятности обострения уже существующей АИО продолжают прием препаратов синтетических глюкокортикоидов в течение не менее месяца после операции в адекватных дозах по альтернирующей схеме. Продолжительность приема определяется клинической симптоматикой у конкретного больного и наличием или отсутствием рис-

ков развития или прогрессирования неэндокринной аутоиммунной патологии, ассоциированной с БГБ.

2.6. Аутоиммунная офтальмопатия

Аутоиммунная офтальмопатия — органоспецифическое аутоиммунное заболевание, при котором в патологический процесс вовлекаются все образования орбиты.

Проявляется различной степенью изменений со стороны периорбитальных и ретроорбитальных тканей, конъюнктивы, роговицы, глазодвигательных мышц. Достоверно чаще ассоциируется с аутоиммунными болезнями ЩЖ.

Синонимы: эндокринная офтальмопатия, инфильтративная офтальмопатия, отечный экзофтальм, нейродистрофический экзофтальм, офтальмопатия Грейвса и т.д.

Классификация АИО. Модифицированная классификация АИО д-ра G. Werner и Американской тиреоидологической ассоциации ATA (NOSPECS, 1992) содержит 6 классов, характеризующих возможные клинические проявления АИО с отражением степени их выраженности: 0 — когда рассматриваемый признак отсутствует; a — имеют место минимальные проявления; b — средние; c — выраженные (табл. 2.1).

По классификации NOSPECS тяжелые формы АИО: класс 2c; класс 3b или 3c; класс 4b или 4c; класс 5 все степени, класс 6a (степени b и c рассматриваются как очень тяжелые).

Профессор M.P. Mourits (1990) предложил дополнить классификацию NOSPECS данными о фазе заболевания (активная или неактивная), что важно при выборе оптимальной тактики терапии.

Этиология и патогенез. АИО возникает в любом возрасте, но особенно часто после 35 лет. Соотношение лиц мужского и женского пола с этой патологией 1:2. АИО может сочетаться с другими аутоиммунными заболеваниями, как эндокринными, так и не эндокринными. Среди всех случаев БГБ до 50% больных имеют легкие проявления АИО, более выраженные — 15–25%. Средней тяжести и тяжелые формы АИО чаще наблюдаются при БГБ, чем при АИТ. В случае АИТ их частота не превышает 5–7%.

Тяжелые формы данного заболевания одинаково часто встречаются как среди мужчин, так и женщин пожилого возраста. Мягкие формы АИО более характерны для молодых женщин. Крайне редко АИО наблюдается у детей, как правило, в случае БГБ, отличается более

Таблица 2.1

Классификация АИО (NOSPECS)

Стадия		Клинические проявления
0 (N)		*Отсутствие офтальмопатии*
1 (0)		Ретракция верхнего века:
	a	незначительно выражена
	в	умеренно выражена
	c	резко выражена
2 (S)		*Изменения мягких тканей глазницы (отек, инъекция конъюнктивы):*
	a	незначительно выражена
	в	умеренно выражена
	c	резко выражена
3 (P)		*Экзофтальм (выпячивание глазных яблок):*
	a	незначительно выражен (3–4 мм больше нормы)
	в	умеренно выражен (5–7 мм больше нормы)
	c	резко выражен (более 8 мм)
4 (E)		*Поражение мышц глазницы:*
	a	диплопия без ограничения движения глазных яблок
	в	ограничение движения глазных яблок
	c	фиксированное глазное яблоко (одно или оба)
5 (C)		*Поражение роговицы:*
	a	сухость
	в	изъязвление
	c	помутнение, некроз, перфорация
6 (S)		*Поражение зрительного нерва:*
	a	незначительно выражено (острота зрения 1,0–0,3)
	в	умеренно выражено (острота зрения 0,3–0,1)
	c	резко выражено (острота зрения менее 0,1)

благоприятным течением. Имеются расовые различия в частоте данной патологии: АИО чаще наблюдается среди европейцев, достоверно чаще — среди курящих.

Иммунологические исследования: потенциальными маркерами АИО служат ТГ-АТ, ТПО-АТ, АТ к ацетилхолинэстеразе, флавопротеину, АТ к «64КД» глазному протеину, α-галактозил-АТ.

Антигены мембраны орбитальных мышц 63–67 кДА включает в себя следующие основные группы белков:

- флавопротеин — субъединица митохондриального энзима сукцинатдегидрогеназы;
- 64 кДа протеин;
- нетканевой специфический мембранный протеин II);
- кальций-связывающий протеин (кальциквестрин), локализующийся в саркоплазматическом ретикулуме мышечных волокон.

Все эти белки имеют несущественные различия в молекулярной массе и плотности при иммуноблотинге.

АТ к флавопротеину — лучшие маркеры АИО у больных с БГБ или АИТ, чувствительные предвестники вовлечения в процессы органоспецифического аутоиммунитета глазодвигательных мышц.

Клиническая картина. Ранние признаки АИО — периодически появляющиеся ощущения «песка в глазах», светобоязнь, слезотечение, далее периорбитальная отечность. При этом явного увеличения выстояния глазных яблок может и не быть. Позднее присоединяется экзофтальм, вначале чаще асимметричный либо односторонний.

Стадия развернутой клинической симптоматики. При АИО больные предъявляют жалобы на слезотечение, светобоязнь, чувство засоренности в глазах («песка»), боли в глазных яблоках, ощущение распирания, увеличение выстояния глазных яблок, инъецированность конъюнктивы, диплопию, головные боли, припухлость век.

Клиническая симптоматика АИО включает изменения со стороны конъюнктивы, роговицы, век, экзофтальм, поражение глазных мышц, осложнения со стороны зрительного нерва.

Изменения конъюнктивы, роговицы. Может наблюдаться инъецированность конъюнктивы, слезотечение. У больных с выраженным экзофтальмом и отсутствием смыкания век — изъязвление роговицы, развитие иридоциклита.

Изменения век. Обнаруживаются при внешнем осмотре. Из многочисленных симптомов отек и ретракция век имеют практическое значение.

Отек век. В активной фазе заболевания обращает на себя внимание периорбитальная отечность, в ряде случаев с пигментацией периорбитальных тканей (симптом Еллинека — коричневые веки) либо краснота, синюшность век. Отечность обычно локализуется в области верхнего века, но может также захватывать и нижнее. Выраженность периорбитального отека обычно варьирует в течение суток (меньше в дневное время). Истинный отек следует дифференцировать от псевдоотека, который также может наблюдаться при АИО, но обусловлен пролапсом орбитального жира из-за слабости орбитальной перегородки либо развивается вследствие воспалительной инфильтрации слезной железы. Псевдоотечность обычно остается стабильной и не меняется в течение дня.

Феномен ретракции. Ретракция верхнего века, известная как симптом Дальримпля, обусловлена утолщением мышцы — левато-ра или симпатической гипериннервацией. Истинную ретракцию следу-ет отличать от псевдоретракции, которая наблюдается при гипотрофии одного или обоих глаз, либо вследствие ограничения поднятия верхне-го века и повышенной его иннервации. Обычно эти изменения исчеза-ют при взгляде вниз, в то время как истинная ретракция остается.

При АИО могут встречаться эти оба варианта, хотя они должны четко быть отдифференцированы, что связано с различными подхо-дами в лечении. При истиной ретракции верхнее веко должно быть опущено удлинением с помощью специальной методики, а при псевдо-ретракции производят корригирующую операцию на глазных мышцах: рецессия (удаление) одной или обеих нижних прямых мышц.

При АИО возможна и ретракция нижнего века, которая возникает вследствие сокращения и укорочения ретракторов нижнего века. Ис-тинная и псевдоретракция при АИО могут имитировать экзофтальм.

Экзофтальм, обусловленный АИО, наиболее частая причина про-трузии одного либо обоих глазных яблок. Истинный экзофтальм сле-дует отличать от псевдоэкзофтальма, наблюдаемого у лиц с высокой степенью миопии, либо при конституциональной особенности — на-личии широкой глазной щели, при гипертелоризме.

Истинный экзофтальм в свою очередь делится на экзофтальм воспалительного генеза при орбитальных целлюлитах, который и наблюдается у больных с АИО, а также опухолевого происхождения. Последний в 70% случаев обусловлен первичными гемангиомами и саркомами орбиты, в 25% возникает в результате прогрессирующего роста в направлении глазницы карцином, менингиом, в 5% экзоф-тальм метастатический (карциномы бронхов, молочной железы).

Для количественной оценки выстояния глазного дна и последую-щего контроля над выраженностью экзофтальма используют экзоф-тальмометр Гертеля.

При увеличении протрузии глазных яблок в сочетании с ретрак-цией верхнего века нарушается смыкание век, присоединяются или усугубляются симптомы конъюнктивита с вовлечением роговицы, происходит ее изъязвление.

Вследствие воспалительной инфильтрации слезной железы усу-губляется так называемый синдром «сухих глаз». Выраженный экзоф-тальм может осложняться компрессией зрительного нерва с соответст-вующей симптоматикой.

Изменения глазных мышц. Первичные изменения глазных мышц при АИО характеризуются воспалительной инфильтрацией, затем

фиброзной и липоматозной трансформацией. Указанные изменения и приводят к характерной глазной симптоматике, которая диагностируется офтальмологом.

В процесс могут вовлекаться все глазные мышцы либо преимущественно одна из них. Изменения со стороны глазных мышц хорошо диагностируются при сонографии орбит и обычно четко дифференцируются от другой патологии (псевдотуморозных образований, артериовенозной фистулы, опухолей). Сонографический контроль в динамике за состоянием глазных мышц часто дает больше информации, чем другие методы (тонометрия т.д.).

Увеличение глазного давления вследствие механического ограничения движения глазных яблок может приводить к псевдоглаукоме.

Из-за асимметричного ограничения движения глазных яблок возникает диплопия. В ряде случаев ее исчезновение вовсе не свидетельствует об улучшении процесса, так как развивается симметричное ограничение движения глазных яблок и диплопия уходит.

Осложнения со стороны зрительного нерва. При прогрессировании АИО развиваются осложнения со стороны зрительных нервов (с компрессией либо, что более часто, без компрессии).

При АИО наблюдается следующая симптоматика (название симптомов по авторам, впервые ее описавшим):

- отек век: симптом Гифферда—Энроса (Gifferd, Enroth);
- широко раскрытые глазные щели, вследствие ретракции век: симптом Дальримпля (Dalrymple);
- появление участка склеры между верхним веком и радужкой при взгляде вниз: симптом Кохера (Kocher);
- редкое мигание: симптом Штельвага (Stelwag);
- отсутствие координации движений глазных яблок: симптом Мебиуса—Грефе—Минза (Mebius, Graefe, Means);
- загиб век при их закрытии: симптом Похина (Pochin);
- дрожание век: симптом Роденбаха (Rodenbach);
- пигментации век: симптом Еллинека (Iellinek).

Диагностика. Обращают внимание на то, является ли АИО самостоятельным заболеванием или ассоциирована с другой аутоиммунной эндокринной или неэндокринной патологией, поскольку от этого зависит объем диагностических и лечебных мероприятий.

Офтальмологический осмотр — обязательный элемент обследования больных с АИО. При этом оценивают общий внешний вид глазных яблок и периорбитальных тканей, состояние оптических сред и поля зрения, степень координации и конвергенции зрительных осей. Проводят экзоофтальмометрию офтальмометром Гертеля (в норме расстоя-

ние от наружного края орбиты до выступающей части глазного яблока равно 14,0±0,5 мм, имеют место национальные различия). При необходимости выполняют биомикроскопическое исследование (с помощью щелевой лампы). Для предварительной оценки состояния глазодвигательных мышц измеряют угол косоглазия при взгляде в различных направлениях, выполняют тест с перекрестным закрыванием и открыванием глаз, тест Гершберга (световой рефлекс на роговице) и т.д.

Тяжесть АИО оценивают по классификации NOSPECS/G. Werner. При формулировании диагноза описывают все 6 классов с указанием степени каждого, отражают активность процесса.

Более точно оценить состояние глазодвигательных мышц и ретробульбарной области помогает выполнение сонографии орбит, КТ или МРТ орбит (с толщиной томографического среза и шагом степа, равными 2 мм и менее), сцинтиграфия с октреотидом, меченным ^{111}In.

Характерными КТ-признаками АИО является изменение размеров, формы и плотности глазодвигательных мышц, объема и структуры ретробульбарной клетчатки. Общее увеличение объема ретробульбарных тканей приводит к смещению глазного яблока кпереди и формированию экзофтальма. Изменения глазодвигательных мышц нередко бывают асимметричными в правой и левой орбитах. Наиболее часто поражаются наружные и внутренние прямые мышцы. Увеличение мышцы обычно начинается с середины, при прогрессировании процесса и нарастании тяжести АИО глазодвигательная мышца поражается на всем протяжении. На начальных стадиях АИО плотность глазодвигательных мышц может быть даже ниже нормальной, при большей длительности заболевания повышается, появляются отчетливые очаги уплотнений.

Проведение КТ/МРТ орбит у больных с АИО позволяет выделить начальные стадии заболевания, когда есть КТ-признаки АИО, но нет экзофтальма; определить прогрессирование или стабилизацию процесса. По данным КТ можно выделить варианты (либо стадии) АИО, когда в патологический процесс вовлечена только ретробульбарная клетчатка либо только глазодвигательные мышцы, или имеет место сочетание этих поражений.

Выявление снижения остроты зрения у больных АИО имеет ограниченное значение для верификации диагноза неврита зрительного нерва, так как может быть обусловлено другими проявлениями АИО (повреждения роговицы, астигматизм, фиксация взгляда). Тем не менее измерение остроты зрения и полей зрения обязательны при осмотре больных с АИО. Офтальмоскопия глазного дна и сонография позволяют выявить признаки компрессии зрительного нерва (отек соска зрительного нерва, гиперемия, отечная перипапиллярная сетчатка).

Сочетание АИО с тиреоидной патологией. Контролируют показатели тиреоидного статуса — уровни cT_4, cT_3, ТТГ, ТПО-АТ, ТГ-АТ. В случае верифицированного иммунного тиреотоксикоза, по поводу которого проводится тиреостатическая терапия, мониторируют уровни cT_4/cT_3 (при необходимости — ТВІ). При гипотиреозе — ТТГ, cT_4, cT_4.

Дифференциальная диагностика экзофтальма при АИО проводится с псевдоэкзофтальмом при высокой степени миопии. В случае последней отсутствуют такие клинические проявления АИО, как ощущение «песка», инъецированность слизистых, покраснение и отечность периорбитальных тканей и сонографические/МРТ/КТ признаки увеличения объема ретробульбарной клетчатки и глазодвигательных мышц. Проведение офтальмологического осмотра обычно позволяет четко верифицировать диагноз высокой степени миопии.

Псевдоэкзофтальм конституционального генеза, наблюдаемый у лиц с широкой глазной щелью, дифференцируют с АИО на основании отсутствия воспалительных признаков АИО (фотофобии, слезотечения, ощущения «инородного» тела, инъецированности конъюнктивы, отека и покраснения периорбитальных тканей), наличия диплопии, глазных симптомов (Штельвага, Еллинека, Грефе, Кохера и т.д.).

Уточнить диагноз позволяют анамнестические данные — наличие изменений выстояния глазных яблок в детском возрасте (помогает изучение фотографий прошлых лет), отсутствие сопутствующих аутоиммунных болезней щитовидной железы, отсутствие признаков АИО при офтальмологическом и сонографическом осмотре.

Экзофтальм как следствие орбитальных целлюлитов исключается у больных АИО на основании офтальмологического осмотра и сонографии орбит.

Экзофтальм опухолевого генеза, который чаще бывает односторонним, дифференцируют с асимметричным выстоянием глазных яблок при АИО. Верификации диагноза помогает проведение сонографии орбит либо КТ или МРТ орбит, в ряде случаев — КТ/МРТ черепа. Данные методы исследования позволяют подтвердить либо исключить опухолевый генез экзофтальма (первичные гемангиомы и саркомы орбиты; менингиомы и карциномы с прогрессирующим ростом в направлении глазницы; орбитальные метастазы карцином бронхов, опухолей молочных желез).

Двусторонний экзофтальм, обусловленный двусторонними артериовенозными аневризмами пещеристых пазух, дифференцируют с АИО на основании отсутствия клинических признаков АИО и наличия данных МРТ или КТ черепа, подтверждающих локализацию двухсторонних артерио-венозных аневризм, исходящих из пещеристых пазух.

Реже приходится проводить дифференциальную диагностику АИО с экзофтальмом при врожденных аномалиях черепа (краниостеноз), костном ксантоматозе (болезнь Хенда—Шюллера—Крисчена), с синдромом Мебиуса, наследуемым по аутосомно-рецессивному типу, который характеризуется врожденной двухсторонней офтальмоплегией, лицевой диплегией, полиневропатическим компонентом, аномалиями развития костной системы (дизрафический статус).

Лечение. Выбор схемы терапии больных АИО зависит от того, сочетается ли данное заболевание с другой аутоиммунной патологией — БГБ или АИТ, наблюдается ли тиреотоксикоз либо гипотиреоз, какова тяжесть офтальмопатии и выраженность симптомов воспаления.

В течении АИО можно выделить периоды обострения и спонтанных ремиссий, захватывающие период от 3 месяцев до 3 лет. Менее чем у 10% больных развивается тяжелая глазная симптоматика АИО. В 50% случаев ретракция век исчезает при коррекции тиреотоксикоза. Часто временны и дисфункции экстраокулярных мышц. Проптоз глазных яблок, однажды достигнув своего максимума, обычно имеет тенденции оставаться малоизменеиным.

Вовлечение зрительного нерва в патологический процесс порой сложно предотвратить, несмотря на то что пациенты с риском развития нейропатии могут быть выявлены методами, позволяющими оценить объем экстраокулярных мышц.

Нет единой схемы лечения АИО, оптимальной для всех случаев заболсвания. Однако можно выделить принципы терапии и коррекции, базирующиеся на следующих положениях:

- у больных АИО необходимо достигать эутиреоидного состояния и поддерживать его в течение всей болезни;
- воспалительный компонент АИО должен быть ликвидирован первично до хирургических реконструктивных операций;
- хирургическую реконструкцию при АИО необходимо выполнять в четко определенной последовательности на фоне стабильной клинико-иммунологической ремиссии (не менее года).

Протоколы иммуносупрессивной терапии. Из большой группы иммунодепрессантов (цитотоксические средства и антиметаболиты, антибиотики и алкилирующие агенты, антилимфоцитарный иммуноглобулин и глюкокортикоиды) в лечении АИО при заболеваниях щитовидной железы предпочтение отдается глюкокортикоидам.

У больных с сочетанной аутоиммунной патологией — АИО и БГБ/АИТ — вопрос об использовании глюкокортикоидов решается на основании комплексной оценки состояния больного, выраженности

клинико-лабораторных признаков аутоагрессии, особенностей течения каждого из органоспецифических аутоиммунных заболеваний. Выбор решения в пользу использования иммуносупрессоров определяется тяжестью лидирующей аутоиммунной патологии у конкретного больного, в первую очередь АИО.

Основанием для проведения иммуносупрессорной терапии у больных АИО служит наличие средней тяжести или тяжелой формы (2bc, 3bc, 4abc, 5abc и 6abc) заболевания в активной фазе, либо сочетание средней тяжести АИО в активной фазе с аутоиммунной патологией ЩЖ (БГБ или АИТ) при наличии клинико-иммунологических признаков активности процессов аутоагрессии или при их нарастании (выражен воспалительный компонент АИО либо прогрессирование проявлений АИО; нарастание объема, плотности, неоднородности ЩЖ, возрастание концентраций тиреоидных аутоантител (ТПО-АТ, ТГ-АТ,ТВП).

Глюкокортикоиды. Используют в лечении АИО в качестве патогенетической терапии, а также для устранения симптомов воспаления и уменьшения орбитального отека, в том числе при развитии нейропатии зрительного нерва. Наиболее эффективны на ранних стадиях заболевания до развития выраженного фиброза.

Только высокие дозы глюкокортикоидов (не менее 1,0–1,5мг/кг веса в сутки) вызывают подавление выработки органоспецифических аутоантител, ингибируют экспрессию провоспалительных цитокинов. Глюкокортикоиды играют важную роль в стабилизации клеточных мембран и мембран органелл за счет воздействия на систему клеточных ферментов фосфолипаз (неспецифический противовоспалительный эффект). Снижение текучести мембран лимфоцитов делает иммунокомпетентные клетки малоактивными, неспособными к экспрессии рецепторов и клеточному взаимодействию (неспецифическое иммуносупрессорное действие). Глюкокортикоиды тормозят процесс рециркуляции – перехода лимфоцитов и моноцитов из кровотока в интерстиций тканей на уровне микроциркуляторного русла с последующей эвакуацией лимфоцитов. В результате происходит отграничение очага воспаления, прекращение поступления в него новых аутореактивных клеток, затухание процесса. Комплексное противовоспалительное и иммуносупрессорное действие глюкокортикоидов приводит к мощному терапевтическому эффекту.

Используют следующие схемы приема преднизолона:

- Метилпреднизолон/преднизолон *per os* в дозе 1,0–1,5 мг/кг веса по прерывистой схеме – через день в течение 9–12–24 недель и более. Вся суточная доза принимается одномоментно.

- Метилпреднизолон в дозе 250–500 мг внутривенно в течение 3 дней либо через день (пульс-терапия) затем перевод больного на таблетированные глюкокортикоиды в дозе 1,0–1,5 мг/кг веса по альтернирующей схеме через день.

При АИО, в отличие от системных ревматических заболеваний, в большинстве центров отказались от внутривенных доз, достигающих 1000 мг, из-за необъяснимых случаев внезапной смерти.

Сочетание облучения орбит с применением глюкокортикоидов (пульс-терапия, затем длительный пероральный прием в дозе 1,0–1,5 мг/кг массы тела). Эффективно при быстром прогрессировании АИО и нарастании степеней ее тяжести.

Для минимизации негативного действия глюкокортикоидов на абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте и показатели минеральной плотности костной ткани назначают параллельно с терапией глюкокортикоидами препараты $CaД_3$ в дозе 1500–2000 мг/сут.

В последние десятилетия офтальмологические центры за рубежом, занимающиеся проблемой АИО, на основании ретроспективного анализа эффективности различных методов лечения, отказались от техники ретробульбарного введения глюкокортикоидов и других препаратов у больных с данной патологией.

Использование альтернирующих схем приема глюкокортикоидов снижает вероятность развития ряда побочных эффектов (гипореактивности/гипоплазии коры надпочечников).

Вероятность пептических язв и диспептических расстройств снижается при использовании ингибиторов протонной помпы I–III поколений.

Явления медикаментозного гиперкортицизма (в случае продолжительного приема преднизолона до 48–52 недель) после отмены препарата подвергается обратному развитию достаточно быстро и не служат основанием для прекращения лечения АИО.

Проводят тщательное динамическое наблюдение за больным в целях своевременного предотвращения развития тяжелых побочных реакций (язвенных кровотечений, активации герпетических, микозных и других инфекций). Следует иметь в виду возможность психотических реакций, тромбозов, асептических некрозов бедренной кости, провокацию глаукомы, катаракты, специфического типа диабета, снижения репаративных процессов).

Абсолютных противопоказаний к приему глюкокортикоидов нет. Относительными противопоказаниями служат состояния, которые входят в спектр побочных эффектов самой кортикостероидной терапии. При определении показаний следует учитывать анамнестические

сведения о туберкулезе, пиелонефрите, склонности к тромбозам, остеопорозе, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, глаукоме, беременности, нарушениях углеводного обмена и неблагоприятных результатах применения глюкокортикоидов в прошлом.

Циклоспорин-А, как иммуносупрессорный препарат, из-за целого ряда серьезных побочных эффектов, не абсолютная альтернатива глюкокортикоидам, но применяется для минимизации явлений гиперкортицизма при побочных эффектах и необходимости длительной терапии.

Это эффективный иммунодепрессант, мягко действующий на костный мозг и не подавляющий глубоко процессы фагоцитоза. Действие циклоспорина на иммунный ответ является сложным и осуществляется, главным образом, на ранних стадиях дифференцировки иммунокомпетентных клеток. Подавляет экспрессию провоспалительных цитокинов.

Применение циклоспорина связано с риском, характерным для иммунодепрессантов, он может вызывать поражение печени и почек, гирсутизм, гипертрофию десен, нарушение функции кишечника.

Начальная ежедневная доза циклоспорина — 7,5 мг/кг веса. Продолжительность терапии — 12 недель и более. Циклоспорин принимают 2 раза в день в виде раствора (100 мг на 1 мл), который добавляется к молоку, соку, киселям. При повышении содержания креатинина в плазме крови более 150 ммоль/л на фоне терапевтических концентраций циклоспорина в крови (250–750 нг/мл) дозу препарата снижают либо переходят на прием глюкокортикоидов.

Используют комбинированную терапию преднизолоном/метилпреднизолоном и циклоспорином. При начальной терапии глюкокортикоидами в течение 12 недель подключают циклоспорин в дозе 7,5 мг/кг веса (суточную дозу преднизолона снижают до 0,5 мг/кг/сут на следующие 12–18 недель).

Динамическое наблюдение за больным выполняют врач-офтальмолог и эндокринолог (осмотры через 4, 6 и 12 недель монотерапии, 4 и 12, 15, 18 недель комбинированной терапии).

Продолжительность терапии при необходимости может быть увеличена до 24–48 недель и более. При этом выполняют сонографию орбит, сцинтиграфию с ^{111}In октреотидом, КТ орбит, контролируют биохимические параметры крови, содержание cT_4, TSH, TPOAb, TgAb.

Методы гравитационной хирургии не являются методами монотерапии АИО. Проводится при тяжелых формах АИО, особенно в случаях сочетания данного заболевания с другими аутоиммунными болезнями, в первую очередь системными (СКВ, ревматоидный артрит и т.д.),

как вспомогательный метод терапии (дополнительный к иммуносупрессорной терапии).

Плазмаферез достаточно эффективен у больных в активной воспалительной фазе АИО и неэффективен при хронической непрогрессирующей АИО в состоянии клинико-иммунологической компенсации.

Проводят 4 сеанса плазмафереза в течение 5—8 дней с удалением за сеанс 2 л плазмы и замещением этого объема донорской свежезамороженной плазмой и изотоническим раствором хлорида натрия. Концентрация циркулирующих иммунных комплексов, органоспецифических аутоантител уменьшается в среднем в 3 раза.

Второй курс плазмафереза проводят при необходимости через 3—6 месяцев.

Плазмаферез обязательно сочетают с иммуносупрессивной терапией глюкокортикоидами по альтернирующей схеме (1,0—1,5 мг/кг веса в сутки) в течение 3 месяцев и более, так как в случае моноиспользования плазмафереза достигают только временного эффекта на 1—2-й неделе с последующим возобновлением активности болезни и нарастанием клинической симптоматики.

Из других методов гравитационной хирургии в клинике применяют гемосорбцию; различные схемы иммуносорбции.

Облучение орбит. Метод радиотерапии орбит начали использовать в лечении больных с АИО 50 лет тому назад. Параллельно, исходя из бытующих тогда представлений о патогенезе данного заболевания, проводили облучение и гипофиза, что несколько дискредитировало эффективность данного метода радиотерапии АИО.

В последние годы облучение орбит широко используется в комбинированном лечении АИО в специализированных центрах. Сочетают с терапией глюкокортикоидами. Использование данного метода показано при высокой активности процесса, прогрессировании симптоматики АИО.

Нежелательно облучение орбит при наличии сопутствующей патологии — сахарного диабета (из-за ухудшения течения диабетической ретинопатии, риска слепоты).

Суммарная доза, которая дается на область орбит, достигает 20 Гр (2000 рад). Обычно при такой дозе не наблюдается побочных эффектов либо они минимальны. В начале терапии возможно нарастание симптомов воспаления конъюнктивы. Встречаются случаи катаракты и ретинопатии, развитие синдрома «сухих глаз». Параллельное применение глюкокортикоидов (внутривенная пульс-терапия либо перорально) минимизирует указанные явления.

Механизмы лечебного действия радиотерапии орбит при АИО продолжают уточняться. Обсуждается возможное влияние рентгеновского облучения на функцию фибробластов тканей орбиты и продукцию ими ряда цитокинов, функцию цитотоксических лимфоцитов.

Хирургическое лечение. Экстренное хирургическое вмешательство у больных АИО выполняется только в случае прогрессирующей невропатии зрительного нерва, не поддающейся консервативной терапии. Во всех остальных ситуациях корригирующие хирургические вмешательства откладываются до ликвидации активной фазы АИО.

Большинство орбитальных хирургов полагают, что оперативные вмешательства должны выполняться в следующей последовательности: сначала декомпрессия орбит, затем коррекция диплопии и только потом — операция на веках.

Декомпрессию орбит проводят как в случае прогрессирующего падения зрения из-за компрессии зрительного нерва, так и у больных с выраженным экзофтальмом. Техника декомпрессии орбит постоянно совершенствуется, используют венечный, нижнемедиальный и боковые доступы.

Местная терапия. У больных АИО для предотвращения развития кератита широко используют «искусственные слезы» и разнообразные глазные капли, гели, обладающие протективным действием. При незначительных проявлениях АИО (фотофобия, слезотечение, ощущение «инородного тела») часто бывает достаточно местной терапии глюкокортикоидами. Используют 0,5% суспензию гидрокортизона, 0,1% раствор дексаметазона.

2.7. Гипотиреоз

Синдром гипотиреоза объединяет группу заболеваний, которые обусловлены недостаточностью функции щитовидной железы.

Этиология и патогенез. В зависимости от этиологического фактора различаются врожденные и приобретенные гипотиреозы, а также первичные) при поражении щитовидной железы), вторичные (при недостаточной секреции тиротропина), третичные (вследствие недостаточности тиролиберина) и периферические (при снижении чувствительности к тироксину и трийодтиронину).

Причины врожденных гипотиреозов — аплазия (гипоплазия) щитовидной железы и генетически детерминированные нарушения биосинтеза тиреоидных гормонов (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Классификация синдрома гипотиреоза в зависимости от этиологического фактора

Первичный гипотиреоз		Центрального генеза		Периферический гипотиреоз
врожденный	приобретенный	вторичный гипотиреоз	третичный гипотиреоз	
1	2	3	4	5
Гипоплазия или аплазия щитовидной железы, мутация в гене рецептора TSH	Тиреоидэктомия (послеоперационный)	Ишемия аденогипофиза вследствие обильной кровопотери во время травмы или родов	Поражение гипоталамуса и снижение секреции тиролиберина	Действие факторов, приводящих к инактивации тиреоидных гормонов в процессе циркуляции
Наследственно обусловленные дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов	Ионизирующее облучение щитовидной железы и лечение радионуклидами (пострадиационный)	Воспитательные или неопластические процессы с повреждением тиротрофов аденогипофиза	После вирусных инфекций. При травмах головы, опухолях мозга	Действие факторов, снижающих чувствительность клеточных рецепторов тиреоидзависимых органов и тканей к T_3 и T_4 при нормальном биосинтезе их в щитовидной железе
Уменьшение образования монойодтирозина из-за нарушения процесса органификации йода	Воспалительные заболевания щитовидной железы, особенно аутоиммунный тиреоидит	Лекарственные воздействия (апоморфин, левопа, резерпин и др.)	Лекарственные воздействия (серотонинсодержащие препараты)	
Дефекты при комплексировании дийодтирозина в тироксин из-за недостатка пероксидазы	Эндемические формы зоба	—	—	—

1	2	3	4	5
Дефекты биосинтеза тироглобулина	Неопластические процессы в щитовидной железе. Воздействие лекарственных препаратов	—		—

Причины приобретенных гипотиреозов:

- первичного — струмэктомия, ионизирующее облучение щитовидной железы (при рентгенотерапии органов шеи, лечении радиоактивным йодом, действии радионуклидов йода окружающей среды), аутоиммунные тиреоидиты, эндемический зоб, лекарственные препараты (производные имидазола, препараты лития, глюкокортикоиды, блокаторы β-адренергетических рецепторов, йодиды);
- вторичного — снижение секреции тиротропина вследствие кровоизлияний в аденогипофиз, воспалительных процессов, опухолей, а также под действием лекарств (резерпин, парлодел, апоморфин);
- третичного — недостаточная секреция тиролиберина после вирусных заболеваний, при травмах головы и опухолях мозга, под действием препаратов, содержащих серотонин;
- периферического — инактивация тиреоидных гормонов в процессе циркуляции или снижение чувствительности рецепторов тирсоидзависимых клеток к действию тироксина и трийодтиронина. Эта форма наименее изучена. Возможно, в основе периферического гипотиреоза лежит нарушение периферической конверсии T_4 в T_3 с образованием реверсивного, а не активного T_3.

Патогенез гипотирсоза связан с уменьшением уровня или отсутствием тиреоидных гормонов, а также с резистентностью к ним клеток тиреоидзависимых органов и тканей. Тиреоидные гормоны активизируют все виды обмена, оказывают терморегулирующее действие, увеличивают поступление кальция в клетку, транспорт глюкозы и аминокислот через клеточную мембрану, ударный объем сердца.

При недостатке тиреоидных гормонов нарушаются белковый, жировой, углеводный и минеральный обмены. Нарушение метаболизма белков характеризуется снижением синтеза РНК и ДНК, преобладанием процессов распада белка с накоплением гликозаминогликанов,

особенно гиалуроновой кислоты, в коже, скелетной и гладкой мускулатуре, серозных полостях, что сопровождается гидрофильностью и задержкой натрия и вызывает специфический отек. В патогенезе отека участвует и гормональный фактор, связанный с повышением секреции вазопрессина, которая регулируется с участием тиреоидных гормонов.

Сдвиги метаболизма липидов характеризуются снижением метаболизма холестерина, активацией перекисного окисления липидов, гипертриглицеридемией в связи со снижением активности липолитических ферментов. Одновременно увеличивается содержание в крови продуктов перекисного окисления, в первую очередь малонового альдегида, на фоне снижения природного антиоксиданта α-токоферола. Перечисленные особенности способствуют активности атерогенеза при гипотиреозе.

Нарушение метаболизма углеводов заключается в замедлении всасывания глюкозы в кишечнике, ухудшении поступления углеводов в клетку и их внутриклеточной утилизации. При снижении в крови уровня тиреоидных гормонов на фоне первичного гипотиреоза происходит увеличение секреции тиротропина и тиролиберина по закону обратной связи.

Однако тиролиберин стимулирует секрецию не только тиротропина, но и пролактина, что может сопровождаться галактореей. Таким образом, при гипотиреозе на фоне недостатка тиреоидных гормонов, оказывающих действие на метаболические процессы в различных органах, развивается симптомокомплекс функциональных и органических расстройств, определяющих картину гипотиреоидного синдрома.

Клиническая картина. Ранние симптомы гипотиреоза малоспецифичны, в связи с чем начальные стадии заболевания, как правило, не распознаются, и больные безуспешно лечатся по поводу «депрессии», «радикулита», «анемии», «сердечно-сосудистых расстройств», «болезней почек» или «заболеваний желудочно-кишечного тракта».

К вероятным признакам гипотиреоза следует отнести чувство зябкости, немотивированное увеличение массы тела, медлительность, сонливость в дневное время, сухость кожи, плотность подкожной клетчатки, гипотермию, склонность к брадикардии, запоры. Галакторея иногда бывает первым симптомом первичного гипотиреоза (синдром Ван Вика—Хеннеса—Росса). Может быть симптоматика полиневрита (боли, нарушения чувствительности, парестезии) или радикулита.

Стадия развернутой клинической симптоматики: субъективные ощущения характеризуются снижением памяти, затруднением речи, мышечной слабостью. При объективном обследовании отмечаются

одутловатость лица, пастозность век, заторможенность, безразличный взгляд, медлительность движений. У больного низкий голос, замедленная речь, кожа холодная, желтоватого цвета, плотная на ощупь, не собирается в складки; в области локтей и коленей шелушение, язык увеличен, часто на нем видны отпечатки зубов.

Патогенез отечного синдрома заключается в отложении в подкожной клетчатке муцина и гликозаминогликанов, обладающих гидрофильностью. Наблюдается поредение волос на голове и выпадение наружной трети бровей (симптом Хертога). Может быть офтальмопатия, особенно при аутоиммунном генезе гипотиреоза.

Изменение сердечно-сосудистой системы проявляются брадикардией, артериальной гипотензией, ослаблением верхушечного толчка, глухостью тонов сердца, что связано с дистрофией миокарда и ослаблением его сократительной функции. Изменение гемодинамики характеризуется уменьшением ударного и минутного объема крови, а также объема циркулирующей крови.

Уменьшение потребности сердечной мышцы в кислороде при гипотиреозе может изменить клиническое течение ИБС. В то же время снижение сократительной функции миокарда и уменьшение сердечного выброса может приводить к недостаточности кровообращения, повышению периферического сосудистого сопротивления, учащению сердечных сокращений и артериальной гипертензии.

Со стороны органов дыхания отмечаются снижение жизненной емкости легких, ухудшение вентиляционной функции в связи с отечностью слизистых оболочек дыхательных путей, что приводит к альвеолярной гиповентиляции и гипоксии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта характеризуются снижением аппетита, чувством тяжести в эпигастрии после еды, тошнотой и отрыжкой.

Эти симптомы обусловлены угнетением всасывающей и ферментативной функции желудка и тонкого кишечника. Ухудшение моторной функции кишечника сопровождается запорами и метеоризмом. Могут возникать и симптомы кишечной непроходимости. На фоне угнетения желудочной секреции, ухудшения всасывания витамина B_{12} и фолиевой кислоты развивается анемия. Экскреторная функция поджелудочной железы характеризуется снижением секреции ферментов, что также способствует нарушению пищеварения.

Гипотония желчного пузыря сопровождается застоем желчи, дискинезией и способствует образованию камней. При гипотиреозе нарушается белково-синтетическая, билирубинообразовательная функция печени вследствие патологических изменений в гепатоцитах. Одно-

временно нарушается антитоксическая и протромбинообразовательная функция клеток печени. Нарушения со стороны мочевыделительной системы характеризуются снижением клубочковой фильтрации и уменьшением почечного кровотока, что может сопровождаться уменьшением суточного диуреза и проявлением протеинурии.

Изменение со стороны носоглотки характеризуются затруднением носового дыхания, обусловленным отложением гликозаминогликанов в слизистых оболочках. Поражение слухового аппарата аналогичного генеза приводит к снижению слуха.

Изменения центральной и периферической нервной системы играют существенную роль в клинической картине гипотиреоза. Расстройства периферической нервной системы характеризуются синдромом полиневрита или клинической симптоматикой радикулита, а центральной нервной системы — депрессией, снижением памяти, апатией, замкнутостью, рассеянностью, ипохондрией. Они часто приводят к снижению трудоспособности, особенно у лиц, занятых умственным трудом.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Важно распознать субклинические стадии гипотиреоза.

Один из надежных тестов для ранней диагностики гипотиреоза — повышения уровня тиротропина в плазме крови (норма 1,0–5,0 мМЕ/л). При гипотиреозе увеличивается показатель связывающей способности белков крови к тиреоидным гормонам, снижается уровень свободного тироксина. Отмечается связывание тироксина иммуноглобулинами *G* и *M*. Вспомогательное диагностическое значение имеет определение уровня холестерина, триглицеридов и малонового альдегида в сыворотке крови, содержание которых при гипотиреозе повышено. Гемограмма характеризуется признаками нормохромной анемии, лимфоцитозом, лейкопенией. В связи с диспротеинемией может повышаться СОЭ. На ЭКГ отмечается низкий вольтаж основных зубцов, увеличивается интервал *R*—*R*, удлиняется интервал *R*—*T*, уплощается зубец *T* или наблюдается его слабая инверсия, электрическая ось сердца отклоняется влево, электрическая позиция сердца приближается к горизонтальной.

В зависимости от ведущего клинического синдрома гипотиреоз необходимо дифференцировать с:

- хронической ишемической болезнью сердца с недостаточностью кровообращения;
- хроническим гломерулонефритом с недостаточностью функции почек;
- анемией.

Общие признаки для гипотиреоза и хронической ишемической болезни сердца: одышка, отеки подкожной клетчатки, гиперхолестеринемия, снижение или инверсия зубца *Т* на ЭКГ. Отличие гипотиреоза от ИБС в том, что при отеках, обусловленных гипотиреозом, отмечается брадикардия, а при хронической болезни сердца с недостаточностью кровообращения учащается ритм сердца. На ЭКГ при гипотиреозе отсутствует дискордантность изменений конечной части желудочкового комплекса в правом и левом грудных отведениях, характерная для хронической ишемической болезни сердца, не наблюдается эффекта от лечения сердечными гликозидами.

Общие признаки, характерные для гипотиреоза и хронического гломерулонефрита с недостаточностью функции почек: отеки подкожной клетчатки, пастозность и одутловатость лица, бледность кожных покровов, анемия, увеличение СОЭ. Отличия: при гипотиреозе отмечается заторможенность; наблюдаются не характерная для гломерулонефрита плотность отеков, изменение тембра голоса, артериальная гипотензия. При гипотиреозе в мочевом осадке нет массивной протеинурии, цилиндров, эритроцитов. Содержание креатина и мочевины в плазме крови не повышено.

При назначении тиреоидных гормонов для гипотиреоза характерен регресс симптомов, чего не отмечается при ХПН.

Общие признаки гипотиреоза и анемии: бледность кожных покровов, уменьшение количества эритроцитов и снижение уровня гемоглобина в крови. Отличие заключается в психомоторной заторможенности, характерной для гипотиреоза, брадикардии, сухости кожи.

Гипотиреоз ригиден к лечению противоанемическими препаратами, но картина крови восстанавливается при назначении препаратов тиреоидных гормонов.

Лечение. Коррекция гипотиреоза осуществляется регулярным приемом тиреоидных гормонов — T_3 или T_4. Фармацевтический препарат трийодтиронина — лиотиронин назначается в дозе 25—75 мкг/сут, в утренние часы. Титрование суточной потребности регулируется динамикой клинической симптоматики гипотиреоза и уровнем ТТГ. Действие препарата начинается через несколько часов после приема. Для долгосрочной терапии отдают предпочтение препаратам тироксина (левотироксин натрия, эутирокс).

Действие левотироксина патогенетически реализуется путем конверсии в трийодтиронин, начинается через 24—48 ч после приема. Суточная доза колеблется от 50 до 200 мкг в зависимости от этиологии, степени тяжести гипотиреоза, возраста пациента и сопутствующих заболеваний. При гипотиреозе препарат следует принимать регулярно,

суточная потребность определяется регрессий клинических признаков, уровнем ТТГ, динамикой показателей крови (анемия, холестерин). Время действия лиотиронина короче, чем левотироксина, и его активность в 5 раз и более сильнее тироксина, это необходимо учитывать при выборе препарата, особенно у пожилых людей. К препаратам выбора относятся комбинации левотироксина и трийодтиронина (новотирол).

Помимо заместительной гормональной терапии для лечения гипотиреоза применяют средства для коррекции дислипидемии (статины, фибраты), если в процессе лечения тиреоидными гормонами не удается нормализовать обмен липидов. В отдельных случаях назначают препараты, улучшающие метаболизм в клетках центральной нервной системы и кровообращение в сосудах мозга (фезам, сермион, кавинтон и др.). Существенное место в лечении занимает физио- и бальнеотерапия.

Для улучшения функции печени применяют гепатотропные препараты (эссенциале, карсил, легалон) в течение 1 месяца, по 2–3 курса в год.

Лечение вторичного и третичного гипотиреоза проводится с учетом характера заболевания гипоталамо-гипофизарной системы, приведшего к развитию гипотиреоза. Во всех случаях вторичного или третичного гипотиреоза необходимы тиреоидные гормоны для коррекции тиреоидного статуса.

Пожилой и старческий возраст. В связи с активацией обменных процессов и повышением потребности миокарда в кислороде на фоне приема тиреоидных гормонов лечение больных, имеющих атеросклероз коронарных артерий, может сопровождаться признаками коронарной недостаточности, поэтому начальная доза L-тироксина для лиц старше 60 лет не должна превышать 50 мкг. Увеличивать дозу следует не ранее чем через 1 неделю на 12,5–25 мкг, постепенно доводя ее до оптимальной в течение 2 месяцев. Контролем достаточности дозы является устранение клинических признаков гипотиреоза. Ориентировочная доза L-тироксина — 150 мкг/сут. Уровень T_4 при этом может быть на нижней границе нормы, а ТТГ — более 1,0 мМЕд/мл. У больных, перенесших инфаркт миокарда, а также страдающих клинически выраженной ИБС, нецелесообразно полное устранение симптомов гипотиреоза, так как в связи с пониженной потребностью в кислороде на фоне гипотиреоза приступы стенокардии развиваются реже и риск возникновения инфаркта миокарда уменьшается. Вместе с тем лечение тиреоидными гормонами больных данной категории можно сочетать с применением коронаролитиков и препаратов, уменьшающих потребность миокарда в кислороде, для профилактики стенокардии.

Новорожденные. Гипотиреоз у новорожденных может быть обусловлен аплазией или гипоплазией щитовидной железы, дефицитом

ферментов, участвующих в биосинтезе тиреоидных гормонов, а также воздействием струмогенов, дефицитом или избытком йода во время внутриутробного развития. Причиной может быть и действие радионуклидов йода, так как с 10—12 недель внутриутробного развития щитовидная железа плода начинает накапливать радиоактивный йод.

Диагностические критерии:

1. Клинические: большая масса тела новорожденного; отечность кистей, стоп, лица, плотная кожа; гипотермия; вялость; слабый сосательный рефлекс; интенсивная прибавка в весе.
2. Лабораторные: скрининг новорожденных с определением ТТГ на 4—5-й день с помощью тест-полосок «Неонаталь», на которые наносится капля крови из пятки. Повышение уровня ТТГ служит показанием для лечения тиреоидными гормонами.

Лечение начинается не позднее 5—17-го дня после рождения.

Если гипотиреоз сочетается с хронической недостаточностью коры надпочечников, необходимы прежде всего коррекция кортикостероидами и осторожный подбор дозы тиреоидных гормонов во избежание надпочечникового криза.

Беременные женщины. Залогом успешного вынашивания беременности может быть только достаточная компенсация гипотиреоза. Во время беременности доза тиреоидных гормонов увеличивается под контролем оптимального содержания свободного T_4 в крови, а также нормализации тироксинсвязывающего глобулина. Тиреоидные гормоны не оказывают тератогенного эффекта, так как не проникают через плацентарный барьер. Во время беременности и кормления ребенка женщина должна принимать достаточную дозу лекарства.

В процессе длительной заместительной терапии гипотиреоза могут возникать ситуации, требующие коррекции дозы левотироксина. К ним относятся употребление препаратов фенобарбитала, карбамазепина, рифампицина, которые повышают клиренс тироксина. При приеме холестирамина, препаратов железа, гидроксида алюминия, при диете с большим содержанием грубоволокнистой клетчатки изменяется кишечная абсорбция левотироксина, что следует учитывать при подборе адекватной дозы. Во время беременности и при лечении эстрогенами увеличивается связывание тироксина с тироксинсвязывающим глобулином, и это тоже требует увеличения дозы препарата.

Снижение дозы левотироксина требуется у пациентов в возрасте старше 65 лет в связи с уменьшением клиренса тироксина.

Особо следует отметить необходимость коррекции субклинического гипотиреоза (рис. 2.1).

Рис. 2.1. Алгоритм коррекции субклинического гипотиреоза (*Cooper D.S., 2001*)

Профилактика гипотиреоза заключается в своевременном обследовании контингента с факторами риска, адекватном лечении аутоиммунного тиреоидита, эндемического зоба и превентивном приеме L-тироксина после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы.

Прогноз гипотиреоза при ранней диагностике и адекватной терапии благоприятен в плане полноценной жизни и сохранения репродуктивной функции. Для контроля дозы тироксина в процессе длительной терапии необходимо внедрение в клиническую практику системы обучения самоконтролю в рамках «тирошколы». С экономической точки зрения «тирошкола» не требует особых затрат, так как успешно может быть организована в амбулаторных условиях.

Краткая программа обучения самоконтролю при гипотиреозе

Занятие 1: факторы риска гипотиреоза, механизм снижения функции щитовидной железы (1 ч).

Занятие 2: ранние признаки гипотиреоза; клинические симптомы при развернутой стадии болезни, патогенез основных симптомов (1 ч).

Занятие 3: дополнительные диагностические критерии; прогностическое значение периодических биохимических и гормональных обследований; критерии компенсации заболевания (1 ч).

Занятие 4: принципы лечения гипотиреоза, важность адекватного подхода к подбору дозы в зависимости от различных факторов (заболевание, прием других лекарств, беременность, кормление грудью); самоконтроль адекватности дозы исходя из принципа компенсации и индивидуальных особенностей пациента (1 ч).

Занятие 5: гипотиреоз и репродуктивная функция; выбор профессии и трудовая реабилитация при гипотиреозе (1 ч).

Гипотиреоидная кома

Это опасное для жизни осложнение гипотиреоза.

Этиология и патогенез. К факторам, способствующих развитию гипотиреоидной комы, следует отнести переохлаждение, физические травмы, пищевые интоксикации, интеркуррентные заболевания, хирургические вмешательства, прием наркотиков, барбитуратов на фоне декомпенсированного гипотиреоза.

Пусковым механизмом патогенеза служит выраженная недостаточность тиреоидных гормонов на фоне снижения адаптационных возможностей организма в связи с воздействием стрессовых ситуаций. В механизме развития коматозного состояния участвуют циркуляторная и тканевая гипоксия, нарушение углеводного, белкового, жирового и водно-солевого обмена, нарушения гемодинамики.

Клиническая картина. Ранними признаками могут быть заторможенность, выраженная сонливость, прогрессирующая слабость, гипотермия, сухость кожных покровов, отечность кожи, затруднение речи, снижение артериального давления.

В стадии развернутой клинической симптоматики наблюдается резкое снижение температуры тела до 35 °С и менее, артериальное давление падает до критических цифр, брадикардия достигает 30 сердечных сокращений в 1 мин, дыхание становится редким и поверхностным. Могут быть вздутие живота, задержка стула, метеоризм и кишечная непроходимость. На фоне артериальной гипотензии и ослабления сократительной функции миокарда ухудшается фильтрационная функция почек, развиваются олигурия и анурия. Наблюдается скопление

богатой муцином жидкости в полостях, в том числе в перикарде, что может вызвать тампонаду сердца.

Диагностические критерии гипотиреоидной комы: быстрое нарастание симптомов гипотиреоза на фоне стрессовых ситуаций, сопровождающееся снижением температуры тела, падением артериального давления, выраженной сонливостью и потерей сознания; низкий вольтаж основных зубцов на ЭКГ, брадикардия, анемия, диспротеинемия, гиперхолестеринемия, гипогликемия, лейкопения, гипонатриемия, высокий уровень креатинина крови, трансаминаз, выраженные признаки гипоксии.

Лечение проводится в отделении реанимации под контролем состояния жизненно важных функций (гемодинамика, температура, диурез, дыхание). Необходимо проведение кардиомониторинга и нередко искусственной вентиляции легких. Тиреоидные гормоны (преимущество отдается левотироксину) назначаются внутривенно. Начальная доза может быть 100–300 мкг, в зависимости от индивидуальных особенностей пациента и степени выраженности коматозного состояния. Чем тяжелее клиническое состояние, тем осторожней следует подходить к выбору дозы препарата.

Таблетированные препараты левотироксина можно вводить через назогастральный зонд. Обязательный компонент лечения — гидрокортизон внутривенно в начальной дозе 100 мг с интервалами 6–8 ч под контролем уровня кортизола, диуреза и артериального давления.

Прогноз зависит от возраста пациента, причины, вызвавшей коматозное состояние, и своевременно начатого лечения.

2.8. Йоддефицитные заболевания щитовидной железы

Йоддефицитные заболевания: общие понятия. Под йоддефицитными заболеваниями (ЙДЗ) подразумевают группу заболеваний, обусловленных дефицитом поступления экзогенного йода в организм человека. Понятие ЙДЗ введено в 1983 г. вместо термина «зоб», так как последствия йодного дефицита для здоровья человека не ограничиваются развитием зоба и представляют серьезную опасность для здоровья различных слоев населения йоддефицитных регионов. В то же время не вызывает сомнений, что основные патологические состояния, развивающиеся при йодной недостаточности, связаны с изменениями структуры и функции щитовидной железы.

ЙДЗ — одни из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний. При этом заболеваемость совпадает с распределением йода в почвах, диапазон проявлений ЙДЗ весьма широк и зависит от периода жизни человека. Согласно данным ВОЗ (1994), ЙДЗ регистрируются у 1,5 млрд. человек, 655 млн населения планеты имеют различной степени выраженности эндемический зоб, 43 млн — выраженную умственную отсталость в результате йодной недостаточности, что составляет серьезную опасность для потенциала здоровья миллионов людей, проживающих в йоддефицитных регионах (Центральные Альпы, Гималаи, Карпаты, Анды, Пиренеи, долина Судана, центральные районы Африки и Европы, холмистые районы Германии, Иран, Северная Италия, Бразилия, Дербишир и Ноттингемшир в Англии, Нидерланды, Финляндия, Греция, Новая Зеландия, Австралия, Центральная Америка и др.).

В настоящее время ЙДЗ считаются медико-социальной и экономической проблемой, так как инициируют развитие патологии щитовидной железы, приводят к нарушению формирования и развития ЦНС, нарушению репродуктивной функции.

Определено, что йоддефицитные состояния способствуют возникновению врожденных аномалий — эндемического кретинизма (от 0,3 до 13% населения) и гипотиреоза (75—33 детей на 1000 новорожденных), неонатального зоба, приводят к снижению фертильности, к увеличению количества выкидышей, перинатальной и детской смертности; и, что наиболее значимо при йодной недостаточности легкой и средней степени, существенной потере интеллектуального, образовательного и профессионального потенциала нации.

Как указывалось ранее, ЙДЗ включают некоторые заболевания щитовидной железы (простой нетоксический зоб, узловой зоб, в том числе формирование тиреоидной автономии, кисты щитовидной железы и т.д.), которые требуют медицинского мониторинга широких масс населения и в итоге приводят к огромным затратам на ликвидацию последствий йодной недостаточности. При этом частота развития ЙДЗ находится в прямой зависимости от степени тяжести йодного дефицита. В настоящее время считается общепринятым фактом ассоциация йодного дефицита с целым рядом патологических состояний, развивающихся в различные периоды жизни и классифицированные Б. Хетцлелем в 1994 г. (табл. 2.3).

Этиология. Причины ЙДЗ:

- недостаточное поступление йода в организм, вследствие его низкого содержания в продуктах питания (воде);
- нарушение всасывания йода в желудочно-кишечном тракте;

Таблица 2.3

Заболевания, обусловленные дефицитом йода
(Хетцель Б., 1994)

Период жизни	Форма патологии
Плодный период	Спонтанные аборты Мертворождения Врожденные аномали Повышенная перинатальная смертность Повышенная детская смертность Неврологический кретинизм (умственная отсталость, глухонемота, спастическая диплегия, косоглазие) Микседематозный кретинизм (карликовость, умственная отсталость)
Период новорожденности (неонатальный период, раннее детство)	Психомоторные нарушения Неонатальный (врожденный) зоб Неонатальный (врожденный) гипотиреоз Кретинизм
Детский и подростковый период	Зоб Ювенильный гипотиреоз Нарушения интеллекта Задержка физического развития
Зрелость (взрослые)	Зоб и его осложнения Гипотиреоз Нарушения интеллекта

- нарушение процессов усвоения йода щитовидной железой, генетические дефекты биосинтеза тиреоидных гормонов;
- дефицит в окружающей среде и продуктах питания цинка, брома, меди, кобальта, молибдена, селена и избыток кальция, фтора, хрома, марганца;
- наличие в окружающей среде «зобогенных» факторов, способных воздействовать на морфологию щитовидной железы.

Основная причина возникновения ЙДЗ — недостаточное поступление йода из внешней среды в организм человека и животных. Йод — эссенциальный микроэлемент, имеющий важное биологическое значение. Он входит в состав молекул гормонов щитовидной железы (тироксина, трийодтиронина), оказываюших специфический биологический эффект.

Содержание йода в организме человека не превышает 15—20 мг, суточная потребность в нем для нормального развития человека составляет от 100 до 200 мкг.

Йод содержится в почве, воде, воздухе. Распределение его в почве связано с уровнем ее промерзания в последний (четвертый) ледниковый период и расположением над уровнем моря. Более высокая концентрация йода в глинистых, суглинистых почвах, черноземах (1—50 мкг/г почвы), ниже — в песчаных, подзолистых почвах (0,5—10 мкг/г почвы). Наименьшее содержание йода содержится в горных районах, а также в областях, расположенных ниже уровня моря, подвергшихся затоплению или обледенению, где большая часть почвенного йода оказалась вымытой и унесенной реками в океан.

Содержание йода в почвах Республики Беларусь неоднородно и колеблется от 5,9 до 4,1 мкг/г почвы.

Йод непрерывно перемещается в природе, совершая круговорот. Йод из морей и океанов испаряется, концентрируется в атмосфере, с осадками возвращается на землю и включается в жизненный цикл растений и животных. Из продуктов питания в желудочно-кишечный тракт йод поступает в виде йодида и пополняет количество неорганического пула йода во внеклеточной жидкости.

Из крови йод проникает в различные органы и ткани и накапливается в щитовидной железе против градиента концентрации, что обусловлено работой натрий-йодного симпортера. До 80% йода, содержащегося в организме человека, концентрируется в щитовидной железе.

В щитовидной железе концентрируется органический йодид (6000—8000 мкг), количество неорганического йода поддерживается в пределах 150 мкг (пополняется при дейодировании тироксина и трийодтиронина). Ежедневно щитовидная железа секретирует 90—110 мкг тироксина и 5—10 мкг трийотиронина, которые расходуются на жизнедеятельность организма человека и позволяют ему быстро адаптироваться к низкому поступлению йода из внешней среды.

При нормальной функции почек около 80% йода, поступившего с пищей, выводится из организма с мочой, потери йодида с каловыми массами незначительны. При хроническом дефиците йода происходит срыв механизмов адаптации с последующим снижением синтеза тиреоидных гормонов и развитием заболеваний, обусловленных дефицитом йода.

Определенный вклад в формирование йоддефицитных состояний вносит нарушение обеспечения селеном. Это обусловлено, во-первых, влиянием селена на метаболизм тиреоидных гормонов, и, во-вторых, доказанным дефицитом селена в почвах Беларуси. Селен является компонентом дейодиназ — семейства селеноэнзимов, в состав которых входит селеноцистеин. В частности, дейодиназа щитовидной железы типа I — селеноэнзим, определяющий первый этап дейс-

твия тиреоидных гормонов — конверсию тироксина в 3,5,3' трийодтиронин.

Доказано, что дисбаланс тиреоидных гормонов — накопление тироксина с параллельным снижением величин трийодтиронина и усугублением явлений гипотиреоза — характерная черта зобной эндемии, возникающей при сочетании низких величин йода и селена. Кроме того, дефицит селена усугубляет проявления йодной недостаточности и не только вызывает тиреоидную дисфункцию, но и индуцирует некротические и фиброзные изменения в щитовидной железе, а также стимулирует клеточную пролиферацию.

Кроме того, следует помнить, что метаболизм тиреоидных гормонов регулируется связыванием с белками и циркуляцией свободных форм гормонов, обладающих биологической активностью, периферической конверсией тиреоидных гормонов, регуляцией образования реверсивных форм гормонов, отличающихся местоположением атомов йода и другими факторами.

Кроме вышеперечисленных причин, развитию зоба способствуют:

- лекарственные препараты: стрептомицин, сульфаниламиды, антибиотики (бензилпенициллин, эритромицин и др.), тиреостатики — производные тиомочевины, перхлораты, соли лития, амиодарон;
- растения семейства крестоцветных за счет наличия в них тиоцианатов и изотиоцианатов (желтая репа, семена капусты, маниок, кукуруза, побеги бамбука, сладкий картофель, фасоль-лима и др.); фрукты, овощи и злаковые, содержащие стабильные соединения флавоноиды (просо, сорго, бобы, земляные орехи и др., когда данные продукты составляют основу пищевого рациона);
- производные фенола, широко используемые в сельском хозяйстве в качестве инсектицида, гербицида; дигидроксипиридины, содержащиеся в сигаретном дыме, стоках углеобрабатывающей промышленности, тропическом растении лейкена.
- белково-каллорическое голодание, поскольку плохое питание увеличивает риск развития зоба у новорожденных, детей и беременных женщин.

Патогенез. В условиях хронического дефицита йода происходит снижение синтеза и секреции основных йодированных гормонов щитовидной железы — T_4 и T_3, с активацией секреции ТТГ по принципу обратной связи.

Известно, что ТТГ стимулирует все этапы биосинтеза тиреоидных гормонов, включая захват йодидов из крови щитовидной железой; окисление и органификацию йода и биосинтез йодтиронинов,

ускоряющий конверсию T_4 в T_3. Кроме того, избыток ТТГ оказывает ростстимулирующий (струмогенный) эффект — увеличение размеров щитовидной железы за счет гипертрофии (увеличение в размерах) и гиперплазии (увеличение количества фолликулярных клеток щитовидной железы). В результате формируется зоб, который в течение многих лет расценивался как прямой клинический эквивалент йодного дефицита. С йодным дефицитом связано 90—95% заболеваний, сопровождающихся увеличением щитовидной железы.

Таким образом, последствия дефицита йода связаны с недостаточной продукцией гормонов щитовидной железой и компенсаторными реакциями, направленными на преодоление этой недостаточности. Начальным этапом адаптационной реакции щитовидной железы к дефициту йода является увеличение поглощения йода; захват йода увеличивается вследствие активации ТТГ-зависимого и ТТГ-независимого механизмов. Далее регистрируется изменение внутритиреоидного метаболизма йода и под действием ТТГ происходит:

- ускорение синтеза тиреоидных гормонов;
- снижение накопления тиреоглобулина в коллоиде;
- усиление протеолитических механизмов освобождения гормонов.

При йодной недостаточности из атомов йода внешней среды образуются соединения с меньшим содержанием йода — монойодтирозин и T_3, имеющий короткий период полужизни и более высокую активность, чем T_4.

Изменение соотношения концентрации периферических гормонов — адаптационный фактор щитовидной железы в условиях йодного дефицита. У людей, проживающих в йоддефицитных регионах, на первом этапе происходит снижение биосинтеза T_4, отмечается снижение уровня общего и свободного тироксина, нормальный или повышенный уровень T_3, а также нормальное или повышенное содержание ТТГ в сыворотке крови. Данные гормональные изменения обусловлены не только преимущественной секрецией T_3 щитовидной железой, но и усилением периферической конверсии T_4 в T_3.

Второе раннее адаптивное изменение щитовидной железы в условиях дефицита йода — развитие диффузного зоба вследствие усиленной стимуляции ТТГ, в котором позже за счет несовершенства гиперпластических процессов могут формироваться узлы и новообразования щитовидной железы, очаги тиреоидной автономии.

Пролиферация тиреоцитов приводит к относительному увеличению риска развития рака щитовидной железы. Механизм стимуляции пролиферативных процессов обусловлен ТТГ и трофическими эффек-

тами других внутриклеточных факторов. Доказано, что йод, попадая в тиреоцит в достаточном количестве, кроме йодтиронинов образует соединения с липидами (йодлактоны), которые блокируют образование местных ростовых факторов (инсулинового фактора роста-1 и др.).

При йодном дефиците вышеописанная блокада отсутствует, в результате факторы роста запускают процессы пролиферации и гиперплазии тиреоцитов. Активно пролиферирующие группы тиреоцитов или фолликулов образуют отличные от окружающей ткани участки — «узлы». Как правило, их образуется несколько, в разных участках тиреоидной ткани. В случае соматических мутаций часть узлов приобретает способность к автономному функционированию или неопластическому росту.

Таким образом, хронический дефицит йода вызывает:

- хроническую гиперстимуляцию щитовидной железы;
- относительную гипотироксинемию (T_4 — в норме или незначительно снижен);
- развитие явного или субклинического гипотиреоза.

Клиническая картина. Самое распространенное и наиболее раннее проявление хронической йодной недостаточности — это увеличение размеров щитовидной железы (зоб). При умеренном дефиците йода и достаточной компенсации тиреоидной функции зоб (без нарушения функции щитовидной железы) может быть единственным клиническим проявлением йодного дефицита. При нарастании степени йодного дефицита на фоне зобной эндемии происходит нарушение функции щитовидной железы, развивается дефицит тиреоидных гормонов, формируется субклинический и в дальнейшем манифестный гипотиреоз, имеющий характерные клинические признаки. Справедливости ради следует отметить, что формирование манифестного гипотиреоза относится к редким проявлениям ЙДЗ.

У людей, длительно проживающих в условиях недостатка йода, под влиянием стимулирующего действия ТТГ, в ткани щитовидной железы нередко образуются очаги (узлы) пролиферации и происходит формирование узлового или диффузно-узлового зоба.

Существует множество теорий и исследований, свидетельствующих о наличии локальных генетически детерминированных особенностей, способствующих формированию узловой патологии. Известно, что на фоне эндемического зоба увеличивается риск развития карциномы щитовидной железы, особенно в йоддефицитных регионах, подвергшихся загрязнению радионуклидами после аварии на ЧАЭС, и максимально — у лиц, которые на момент йодного удара в 1986 г. были детьми до 18 лет.

Гиперстимуляция узловых образований щитовидной железы ТТГ с течением времени приводит к их естественной трансформации в очаги тиреоидной автономии, характеризующейся избыточной продукцией тиреоидных гормонов.

Диагностика. Для оценки тяжести йоддефицита и контроли эффективности программ по его ликвидации применяются диагностические рекомендации, выработанные ВОЗ, ЮНИСЭФ и Международным советом по контролю над йоддефицитными заболеваниями (ICCIDD) (ноябрь 1992 г.), и их пересмотренный вариант (сентябрь 1993 г.).

Основной метод, позволяющий связать развитие патологии с дефицитом йода в окружающей среде, это определение экскреции йода с мочой, так как до 90% потребляемого йода выделяется с мочой. Этот метод допустим только для эпидемиологических исследований в группах не менее 100 человек, когда оценка производится по групповой медиане исследуемого показателя. Для индивидуального мониторинга метод определения экскреции йода с мочой не рекомендуется, что обусловлено высокой вариабельностью показателя.

Кроме того, для оценки йодной обеспеченности используются размеры щитовидной железы, уровень ТТГ, ТГ в сыворотке крови.

Критерии оценки степени тяжести ЙДЗ, основанные на совокупности показателей в обследуемой популяции приведены в табл. 2.4.

Таблица 2.4

Эпидемиологические критерии оценки степени тяжести йоддефицитных состояний
(Delange F., 1994)

Критерии	Группа населения	Степени тяжести ЙДЗ		
		легкая	средняя	тяжелая
Частота зоба (пальпация)	Школьники	5,0–19,9%	20,0–29,9%	> 30,0%
Объем щитовидной железы > 97 перцентили (сонография)	Школьники	5,0–19,9%	20,0–29,9%	> 30,0%
Медиана концентрации йода в моче, мкг/л	Школьники	50– 99	20– 49	< 20
ТТГ > 5,0 мЕд/л	Новорожденные	3,0–19,9%	20,0–39,9%	> 40, 0%
Медиана уровня тиреоглобулина, нг/мл	Дети, взрослые	10,0–19,9	20,0 39,9	> 40,0

Согласно регламентирующим документам ВОЗ, в районах, не имеющих дефицит йода, частота зоба не должна превышать 5%, показатели экскреции йода с мочой должны быть выше 100 мкг/л, частота уровня ТТГ в крови более 5,0 мЕ/мл у новорожденных при проведении скрининга неонатального гипотиреоза не должна превышать 3%. Общепринято, что для оценки степени тяжести йодного дефицита следует иметь результаты не менее двух параметров. Как правило, этими параметрами служат распространенность зоба в популяции (пальпация, УЗИ) и концентрация йода в моче.

Пальпация щитовидной железы — наиболее доступный метод оценки размеров данной железы, но не специфичный, так как основывается на субъективных ощущениях.

С 1994 г. в мире по рекомендации Всемирной организации здравоохранения используется следующая классификация размеров зоба, используемая при профилактических осмотрах:

- степень 0 — зоба нет;
- степень I — зоб не виден, но пальпируется;
- степень II — зоб пальпируется и виден на глаз.

Истинные размеры щитовидной железы оцениваются при ультрасонографическом исследовании. При определении размеров щитовидной железы до последних лет использовались нормативы ВОЗ, однако в настоящее время рекомендуется отработка региональных нормативов и их использование.

Рекомендуемые ВОЗ критерии максимального размера щитовидной железы для взрослых: менее 25 мл для мужчин и менее 18 мл для женщин.

Далее рассмотрим **основные нозологические формы** йоддефицитных заболеваний щитовидной железы.

Простой нетоксический зоб (диффузный зоб, связанный с йодной недостаточностью; эндемический диффузный зоб) — наиболее распространенное проявление йоддефицитной недостаточности, развивающееся вследствие йодной недостаточности и других зобогенных факторов.

Простой нетоксический зоб включает любое диффузное увеличение щитовидной железы, не связанное с воспалительным или неопластическим процессом и не сопровождающееся нарушением функции.

Термин «эндемический» зоб предполагает увеличение щитовидной железы, встречающееся более чем у 10% населения, проживающего в данном йоддефицитном регионе.

Под термином «спорадический» (дисгормональный) зоб, подразумевают зоб, встречающийся у жителей неэндемичных районов, развивающийся в результате действия факторов, которые не затрагивают

широкие слои населения, за счет дисгормоногенеза, обусловленного врожденной ферментопатией.

Согласно современным представлениям, определение «эндемический» или «спорадический» могут использоваться только при популяционных осмотрах, а не для индивидуальной верификации диагноза. В клинической практике рекомендуется использовать термин «простой нетоксический зоб».

Развитие простого нетоксического зоба — следствие компенсаторной гиперплазии щитовидной железы в условиях дефицита йода. Для поддержания эутиреоидного состояния происходит усиление продукции менее йодированного, но биологически более активного трийодтиронина (T_3), тогда как содержание тироксина (T_4) — основного гормона, секретируемого щитовидной железой, уменьшается, соотношение T_4/T_3 — снижается (< 60).

В дальнейшем по механизму обратной связи повышается секреция ТТГ, который приводит к увеличению количества и пролиферации тиреоцитов и реализации зобогенного эффекта.

Обсуждаются и другие составляющие патогенеза простого нетоксического зоба. Например, аутоиммунный компонент, подтвержденный выявлением тиреоидстимулирующих антител и положительным ответом к тиреоидным антигенам в тесте торможения миграции лейкоцитов. Или выявление иммуноглобулинов, стимулирующих рост щитовидной железы и обеспечивающих ее диффузное увеличение.

Принципиальное значение в регуляции синтеза тиреоидных гормонов имеет наследственность, особенно в изолированных группах населения.

Простой нетоксический зоб, как правило, развивается в детском (подростковом) возрасте или у молодых женщин (особенно во время беременности и лактации).

Клинически простой нетоксический зоб проявляется патологическим увеличением щитовидной железы. Патогномоничных для этого заболевания симптомов нет. При простом нетоксическом зобе возможны состояния транзиторного гипотиреоза в результате воздействия различных стрессовых факторов, так как потребность в тиреоидных гормонах в данный отрезок времени увеличивается, резервы щитовидной железы минимальны. Могут появляться жалобы на повышенную утомляемость, плохую переносимость обычных физических и психических нагрузок и др. Крайне редко (при больших размерах или аномальном расположении щитовидной железы) простой нетоксический зоб может вызывать симптоматику компрессии органов шеи.

При пальпаторном исследовании отмечается увеличение размеров щитовидной железы с мягкой, гладкой или дольчатой ее поверхностью. При ультразвуковом исследовании диффузного (паренхиматозного) зоба выявляется увеличение перешейка и долей. Эхоструктура ткани железы может быть несколько неоднородной, преимущественно мелкоячеистая или среднеячеистая; эхогенность не изменена или незначительно диффузно снижена; визуализируются сосуды в дорзальных отделах долей, капсула слегка гиперэхогенна и утолщена.

При коллоидном зобе структура щитовидной железы крупноячеистая, напоминает множество кистозных полостей, но в отличие от истинных кист скопления коллоида не имеют выраженных стенок и дорзального усиления.

При простом нетоксическом зобе с целью дифференциальной диагностики может использоваться тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ), представляют интерес данные о цитологических признаках простого нетоксического зоба (абсолютных показаний для проведения ТПАБ при простом нетоксическом зобе нет). В цитологическом мазке обнаруживаются клетки кубического или плоского эпителия, коллоид.

Морфологических различий эндемический (простой, нетоксический) и спорадический зоб не имеют. Каждый из них характеризуется гипертрофией щитовидной железы за счет ее диффузного увеличения и/или формирования узловых образований.

Известны 2 основных механизма гипертрофии железы при данном состоянии: избыточное накопление коллоида в фолликулах (коллоидный зоб) и пролиферация фолликулярных клеток (паренхиматозный зоб). Возможно формирование различных кистозных образований — от простой кисты до кисты с кальцификатами и краевыми включениями.

При диффузном паренхиматозном зобе увеличение железы выражено в разной степени, на разрезе вещество щитовидной железы однородного строения, мягкоэластичной консистенции. Железа образована мелкими тесно расположенными фолликулами, выстланными кубическим или плоским эпителием; коллоид не накапливается в полости фолликула. В отдельных дольках встречаются интерфолликулярные островки. Щитовидная железа обильно васкуляризирована, поэтому при сонографическом исследовании часто выявляют сосуды, в том числе дилатированные, которые ошибочно принимают за кистозные образования и указывают в диагнозе термином «узловой зоб». Использование доплерографического исследования позволяет провести адекватный дифференциальный диагноз.

Диффузный коллоидный зоб также характеризуется увеличением в размерах щитовидной железы. На разрезе вещество ее янтарно-желтого цвета, блестящее, легко различимы крупные, диаметром от нескольких миллиметров до 1—1,5 см, коллоидные включения, окруженные тонкими фиброзными тяжами. Микроскопически обнаруживаются большие растянутые фолликулы, заполненные коллоидом. В участках резорбции эпителий большей частью кубический. Среди крупных фолликулов располагаются очаги из мелких функционально активных фолликулов, выстланные кубическим, иногда пролиферирующим эпителием. В наиболее крупных фолликулах нарушено йодирование тиреоглобулина.

Узловой нетоксический зоб формируется из простого нетоксического зоба. На ранних стадиях развития простого нетоксического зоба фолликулы равномерно растянуты коллоидом. Поскольку щитовидная железа претерпевает циклические изменения — периоды стимуляции сменяются периодами покоя, ткань железы подвергается атрофии и инволюции.

При начальных стадиях развития заболевания в щитовидной железе отмечаются равномерная гипертрофия и гиперплазия клеток, повышенная васкуляризация. Иногда в ткани железы выявляются очаги относительно равномерной инволюции или гиперинволюции с накоплением коллоида, которые могут окружаться фиброзной тканью, что приводит к формированию узлов. Встречаются участки кровоизлияний и кальцификации.

Возможно развитие мононодулярного или полинодозного зоба.

Клиническая симптоматика не специфична, так как зависит от функционального состояния щитовидной железы и размеров зоба, определяющих наличие или отсутствие компрессии органов шеи и средостения. В подавляющем большинстве случаев клинических проявлений, характеризующих компрессию органов шеи или средостения, не выявляется.

Функциональное состояние щитовидной железы определяется степенью йодной недостаточности и индивидуальными регуляторными механизмами пациента. Степень йодного дефицита, имеющаяся в Республике Беларусь, не предрасполагает к развитию манифестного гипотиреоза, поэтому наиболее частая форма узлового зоба — эутиреоидная.

Возможно наличие субклинического гипотиреоза, который характеризуется повышенным уровнем ТТГ при нормальных показателях общего и свободного T_4 и T_3. Согласно многочисленным исследованиям, субклинический гипотиреоз не имеет специфических

симптомов и может быть установлен по результатам гормонального тестирования.

Только при наличии узловых образований больших размеров происходит механическое сдавливание и смещение трахеи или пищевода, расширение вен, собирающих кровь из области грудной клетки, может отмечаться кровоизлияние в зоб или полость кисты, струмит, гипотиреоз. В настоящее время большие зобы, способные вызывать компрессию органов шеи или средостения, выявляются сравнительно редко. В таких случаях могут отмечаться дискомфорт и ощущение давления в шее, нарушения дыхания, глотания, кашель и першение в горле и т.д.

В настоящее время «узловой зоб» трактуют как очаговое образование в проекции щитовидной железы, определяемое пальпаторно или другим методом и превышающее в размере 10 мм (у взрослых).

Узловой зоб может быть представлен:

- узловым коллоидным зобом;
- узловой гиперплазией щитовидной железы;
- истинной или ложной кистой;
- аденомой любого строения (фолликулярной, гюртлеклеточной, оксифильно-клеточной), в том числе токсической;
- сочетанием узлового зоба и аутоиммунного тиреоидита или диффузного токсического зоба;
- кальцификатами;
- злокачественными новообразованиями (карцинома-папиллярная, фолликулярная, медуллярная, недифференцированная; лимфома; тератобластома; метастазы рака из других органов);
- редкими формами узлообразования (туберкулез, сифилис, паратиреоидная киста, амилоидоз, актиномикоз и т.д.).

Все пациенты с узловым зобом подлежат динамическому наблюдению эндокринолога. Кроме того, диспансерному наблюдению подлежат пациенты с узловыми образованиями в щитовидной железе до 10 мм, имевшие возраст до 18 лет на момент аварии на ЧАЭС; дети и мужчины с узловыми образованиями в щитовидной железе менее 10 мм. В группу риска должны быть включены остальные пациенты с узловыми образованиями от 5 до 10 мм.

При выявлении узлового зоба необходимо проведение дифференциально-диагностического поиска с целью:

- исключения или подтверждения злокачественного роста;
- определения функциональной активности узла и щитовидной железы в целом;
- оценки объема, распространенности узла и определения его взаимоотношения с близлежащими органами и тканями.

При обследовании проводятся осмотр и пальпация шеи, ультрасонографическое исследование с заполнением стандартного протокола, прицельная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТПАБ) под ультразвуковым контролем, определение функциональной активности щитовидной железы (ТТГ, св. T_4) и антитиреоидных антител (АТ ТГ и АТ ТПО), сцинтиграфия щитовидной железы для верификации тиреоидной автономии. Правила проведения ТПАБ изложены в приложении.

Показания для проведения ТПАБ:

1) узловые образования или локальные изменения с наибольшим диаметром больше или равные 10 мм;
2) узловые образования или локальные изменения как минимум частично солидные, менее 10 мм с признаками, указывающими на возможную малигнизацию:
   - нечеткий контур узла;
   - распространение за пределы капсулы;
   - неоднородная или пониженная эхогенность;
   - точечные кальцификаты;
   - увеличение размеров узлового образования в динамике;
   - увеличение лимфатических узлов неясной этиологии;
3) диффузное изменение эхогенности, сопровождающееся увеличением лимфатических узлов, которое не может быть объяснено наличием сопутствующего заболевания (при этом выполняется биопсия щитовидной железы и 1–2 лимфоузлов).

При отсутствии информативного цитологического заключения ТАБ выполняется до 3 раз в год.

Гипотиреоз — клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме, который может сопровождать простой нетоксический или узловой зоб, и служит одним из проявлений ЙДЗ щитовидной железы.

Согласно современной классификации по степени клинических проявлений выделяют:

- манифестную (явную) форму гипотиреоза;
- субклинический гипотиреоз;
- осложненный гипотиреоз.

В зависимости от уровня развития патологического процесса выделяют первичный (тиреогенный) гипотиреоз, вторичный (центральный или гипоталамо-гипофизарный) гипотиреоз и периферический (рецепторный) гипотиреоз.

При ЙДЗ развивается первичный гипотиреоз, причем степень выраженности проявлений заболевания находится в зависимости от сте-

пени йодной недостаточности. Как правило, легкая и средняя степень йодной недостаточности проявляются субклиническим гипотирсозом. Манифестный гипотиреоз характеризуется наличием специфической симптоматики, повышением уровня ТТГ более 10 мЕд/л при снижении уровня св. T_4. Субклинический гипотиреоз не имеет патогномоничных клинических симптомов, при этом уровень ТТГ в пределах от 4,5 мЕд/л до 10 мЕд/л при нормальных показателях периферических тиреоидных гормонов.

Эндемический кретинизм выделен МКБ-10 в отдельную нозологическую форму и сопровождает врожденный гипотиреоз, обусловлен эпидемиологической связью с тяжелой йодной недостаточностью и эндемическим (простым) зобом. Данное патологическое состояние характеризуется карликовостью, имбицильностью и физическим недоразвитием. Эндемический кретинизм — результат выраженной или тотальной недостаточности функции щитовидной железы в течение эмбриональной жизни или раннего детства, т.е. это следствие врожденного гипотиреоза, реже приобретенного в раннем детском возрасте.

Симптомы кретинизма могут обнаруживаться сразу же после рождения, но чаще выявляются в первые месяцы или в течение 2 лет жизни.

К ранним симптомам врожденного гипотиреоза относятся пролонгированная гипербилирубинемия (более 7 дней), низкий голос, вздутый живот, пупочная грыжа, гипотония, увеличенный задний родничок, макроглоссия и увеличение щитовидной железы. В дальнейшем такие дети неактивны, плохо едят, кожа их бледная, сухая, холодная на ощупь, имеет множество темных пятен; тургор тканей снижен, ослаблен мышечный тонус; язык широкий, толстый, высовывается изо рта; снижена перистальтика кишечника, запоры. Развитие скелета резко задерживается, это приводит к остановке роста, сохранению детских пропорций, недоразвитию носоглазничной области, задержке окостенения эпифизов, задержке психического развития и прорезывания зубов. Пациенты маленького роста, имеют инфантильный вид, короткую шею и низкий лоб. Основание носа уплощено; веки отечны и сморщены; губы утолщены; нёбо уширено и плоское; живот большой и отвислый в результате слабости мышечного тонуса. Кретины апатичны, речь их нарушена, походка неуклюжа, отмечаются недержание мочи и другие признаки нарушенного развития нервно-мышечной системы.

Различают 2 клинических варианта эндемического кретинизма — неврологический (наиболее распространен) и микседематозный. У всех больных выявляются выраженная умственная отсталость, симп-

томы поражения коры головного мозга и базальных ганглиев (нарушение походки, пирамидные и экстрапирамидные симптомы, глухота, косоглазие).

При неврологическом варианте изменение нервной системы плода отмечается с периода внутриутробного развития, что является следствием нарушения активного транспорта тиреоидных гормонов от матери к плоду, выраженного дефицита йода, необходимого для нормального пренатального развития нервной системы. Больные могут быть нормального роста, иметь эутиреоидный зоб и лабораторные признаки гипотиреоза, однако в клинических проявлениях доминируют нарушения неврологического статуса и психического развития.

Микседематозный вариант кретинизма характеризуется тяжелым гипотиреозом (чаще атрофия щитовидной железы), с полным симптомокомплексом гипотиреоза, отставанием в росте и половом развитии. Считается, что в развитии микседематозного варианта эндемического кретинизма наряду с дефицитом йода принимают участие и другие факторы окружающей среды: белковое голодание, дефицит селена, воздействие других струмогенных факторов и аутоиммунных механизмов.

Для предотвращения развития эндемического кретинизма необходима своевременная диагностика врожденного гипотиреоза и ранее начало заместительной терапии. С этой целью проводят скрининг и выявляют патологию в родильных домах по уровню ТТГ. Тестирование проводится на 3–5-е сутки после рождения ребенка, в цельной крови радиоиммунологическим методом в высохшем пятне на фильтровальной бумаге уровень ТТГ не должен превышать 20 мЕ/л. При повышенном уровне ТТГ проводится дообследование с целью исключения ложноположительных результатов и верификации диагноза.

Цель скрининга — выявление заболевания и наиболее раннее начало лечения, что позволяет обеспечить приемлемый IQ. Согласно проведенным исследованиям, доказано, что при начале лечения до 3-месячного возраста 80% детей достигают IQ > 90.

Токсическая аденома щитовидной железы или функциональная автономия щитовидной железы (узловой или многоузловой токсический зоб) — финал естественного развития узлового зоба при йодной недостаточности, когда гиперстимуляция ТТГ узловых образований приводит к формированию очагов автономной избыточной секреции тиреоидных гормонов. Формирование функциональной автономии — это результат дизадаптации тиреоцитов в процессе поглощения йода и приобретения способности автономно поглощать йод за счет активации особых пулов тиреоцитов.

В условиях йодного дефицита при хронической избыточной стимуляции тиреоцитов ТТГ тиреоциты активно растут, пролиферируют, мутируют и, наконец, образуют гиперактивные ареолы, начинающие функционировать автономно. Считается, что различные пулы тиреоцитов имеют различную специализацию: синтез тиреоглобулина, захват йода, пролиферация, гиперчувствительность к ТТГ.

Различают унифокальную, мультифокальную и диссеминированную формы функциональной автономии щитовидной железы. В течении процесса формирования тиреоидной автономии различают 2 последовательных стадии: компенсированную и декомпенсированную. Компенсированная стадия характеризуется наличием очага гиперсекреции тиреоидных гормонов в щитовидной железе без проявлений манифестного (системного) тиреотоксикоза. При этом сохраняется нормальный уровень периферических тиреоидных гормонов и ТТГ.

Прогрессия заболевания в следующую стадию — декомпенсированную автономию — происходит со скоростью около 5% в год от общего количества пациентов с функциональной автономией. При декомпенсированной автономии развивается системный тиреотоксикоз с характерными симптомами (тахикардия, похудание, возбуждение, тремор и т.д.) и лабораторными признаками (низкий уровень ТТГ и повышение уровней периферических тиреоидных гормонов).

План обследования при токсической аденоме абсолютно идентичен таковому при узловом зобе и обязательно включает сцинтиграфию щитовидной железы. При компенсированной тиреоидной автономии радиофармпрепарат избыточно захватывается определенным участком (участками) щитовидной железы при сохраненном нормальном захвате окружающих тканей. Декомпенсированная функциональная автономия характеризуется «горячим» узлом в области очага автономии и отсутствием захвата радиофармпрепарата окружающей тканью щитовидной железы.

Оптимальный метод сцинтиграфии — супрессивная сцинтиграфия, основанная на подавлении секреции ТТГ на фоне приема левотироксина (в среднем 200 мкг/сут или 2 мкг/кг в течение 10 дней). Цель супрессивной сцинтиграфии — выявление минимальных очагов функциональной автономии.

При захвате радиофармпрепарата (^{99m}Tc-пертехнетата) более 3% через 10 мин от момента его введения верифицируется диагноз функциональной тиреоидной автономии. Противопоказаниями для проведения супрессивной сцинтиграфии служат нарушения сердечного ритма, выраженная ИБС, тяжелый атеросклероз.

При проведении сцинтиграфии могут быть выявлены следующие варианты сцинтиграмм:

- диффузное распределение изотопа в ткани щитовидной железы;
- локальное увеличение захвата изотопа «горячими» узлами;
- локальное снижение захвата изотопа «холодными» узлами;
- чередование участков избыточного, нормального и недостаточного накопления изотопа;
- общее снижение захвата изотопа (блокада щитовидной железы, подострый тиреоидит).

Для оценки функционального состояния щитовидной железы проводится исследование уровней ТТГ и периферических тиреоидных гормонов. Для манифестного тиреотоксикоза характерны специфическая симптоматика, снижение уровня ТТГ < 0,1 мЕд/л и повышение св. T_4 и св.T_3. Субклинический тиреотоксикоз может не иметь патогномоничных симптомов, хотя при нем чаще наблюдаются нарушения сердечного ритма и тромбоэмболии, особенно у лиц пожилого возраста. Субклинический тиреотоксикоз характеризуется изолированным снижением ТТГ < 0,1 мЕд/л при нормальных уровнях периферических тиреоидных гормонов.

Беременность и ЙДЗ щитовидной железы. Вынесение проблемы беременности и ЙДЗ в отдельный раздел обусловлено многочисленными факторами. В первую очередь при беременности происходят изменения функции щитовидной железы, которые усугубляются в условиях йодного дефицита. При беременности отмечаются:

- гиперстимуляция щитовидной железы хорионическим гонадотропином, обладающим сходной с ТТГ структурой;
- увеличение продукции тироксинсвязывающего глобулина печенью и снижение фракций свободных тиреоидных гормонов при повышении общих фракций;
- увеличение экскреции йода с мочой и трансплацентарного переноса йода;
- нарушение дейодирования тиреоидных гормонов в плаценте.

При недостаточном поступлении йода в организм беременной женщины усугубляется йодный дефицит, что может реализоваться увеличением размеров зоба и/или узлообразованием по описанному выше механизму. Кроме того, происходит нарушение функции щитовидной железы плода, что отрицательно сказывается на функционировании и формировании его центральной нервной системы, скелета и обеспечении синтеза белка. Тиреоидные гормоны матери в небольшом количестве проникают через плаценту, поэтому организм плода

получает их за счет собственной щитовидной железы после 12–16 недель беременности. Таким образом, до 16 недель беременности развитие плода полностью зависит от функционального состояния щитовидной железы матери.

Умеренный дефицит йода во время беременности приводит к хронической стимуляции железы, относительной гипотироксинемии и формированию зоба не только у матери, но и у плода.

У плода и в раннем детском возрасте недостаток тиреоидных гормонов способствует нарушению неврологического статуса и снижению умственного развития, вплоть до кретинизма, и последующим ментальным нарушениям. Это связано с тем, что данные гормоны необходимы для нормального развития центральной нервной системы (в период быстрой миелинизации, начинающейся во внутриутробном периоде и продолжающейся в течение первых лет жизни).

Дефицит йода, сопровождающийся субклиническим гипотиреозом, отрицательно влияет на репродуктивную функцию и жизнеспособность потомства, увеличивает количество выкидышей и мертворождений. Во время беременности отмечается увеличение йодного дефицита: возрастает нагрузка на щитовидную железу матери и плода; снижается адаптационная возможность щитовидной железы, что ухудшает нормальное течение гестации, рост и развитие плода, здоровье новорожденного. Развитие зоба во время беременности у матери, а также и у плода в период внутриутробного развития, тесно связано со степенью йодного дефицита.

Согласно международным рекомендациям, при планировании беременности или ее внеплановом наступлении в план обследования должно быть включено исследование ТТГ для оценки функции щитовидной железы и АТ ТПО для дифференциального диагноза. Коррекция йодной недостаточности перед беременностью или восполнение йода с ранних сроков беременности в большинстве случаев приводит к нормализации статуса и практически полному предупреждению формирования зоба у матери и у плода. В то же время выявление субклинического гипотиреоза при планировании беременности или ее наличии требует облигатной заместительной терапии тиреоидными гормонами, причем препаратом выбора служит только левотироксин, а не трийодтиронин (лиотиронин), что обусловлено способностью левотироксина проникать через гематоэнцефалический барьер.

Лечение и профилактика ЙДЗ. После верификации диагноза определяется тактика лечения. При ЙДЗ щитовидной железы могут быть использованы динамическое наблюдение, метод медикаментозной

терапии, хирургический метод, лечение радиоактивным йодом. Основу профилактики составляет система мероприятий, направленная на нормализацию йодной обеспеченности.

Принципы медикаментозной терапии. Цель медикаментозной терапии — редукция размеров зоба и/или узловых образований, нормализация функции щитовидной железы. Принцип медикаментозной терапии основан на компенсации дефицита йода, последующей нормализации функционального состояния системы щитовидная железа — гипофиз. Для этой цели могут быть использованы препараты йода (йодид калия) и/или препараты тиреоидных гормонов — левотироксин.

Исходя из патогенеза ЙДЗ щитовидной железы, оптимально использование препаратов йода (йодид калия 200 мкг/сут в течение 6 месяцев с последующим снижением дозы на 50% и продолжением лечения 2–3 года).

Эффективность терапии препаратами йода максимальна в детском и молодом возрасте.

Использование монотерапии препаратами йода в пожилом возрасте ограничивается высоким риском развития функциональной тиреоидной автономии и сравнительно низкой эффективностью редукции размеров зоба, особенно узловых образований, поэтому пожилой возраст рассматривается как относительное противопоказание для лечения препаратами йода.

Абсолютными противопоказаниями для лечения препаратами йода служат тиреотоксикоз любой этиологии, в том числе компенсированная тиреоидная автономия, и индивидуальная непереносимость препаратов йода.

Отсутствие эффекта после монотерапии препаратами йода в течение 6 месяцев служит показанием для начала комбинированной терапии левотироксином и йодидом калия.

Цель терапии тиреоидными гормонами — уменьшение размеров щитовидной железы, предотвращение или замедление роста узла, реже — редукция размеров узла посредством снижения (супрессии) уровня ТТГ, непосредственного стимулятора роста тиреоцитов и агониста местных автономных факторов роста, оказывающих также стимулирующее влияние на рост узловых образований.

Монотерапия тиреоидными гормонами показана при невозможности исключения аутоиммунного поражения щитовидной железы, а терапия комбинированными препаратами (содержащими калия йодид) наиболее целесообразна в йоддефицитных регионах у лиц моложе 40 лет.

Продолжительность лечения не должна превышать 24 месяца. Доза тиреоидных гормонов определяется индивидуально по уровню тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), однако реальная доза не должна быть менее 75 мкг/сут. Целевой уровень ТТГ не должен превышать 1,0 мЕ/л, при этом уровни периферических тиреоидных гормонов должны поддерживаться в нормальных пределах. При одномоментной отмене тиреоидных гормонов возможно развитие синдрома отмены, обусловленного снижением количества интратиреоидного йода на фоне лечения тироксином, что может стимулировать рост узла. Поэтому при начале лечения пациент должен быть предупрежден о необходимости непрерывности терапии и медленного снижения дозы при отмене лечения тироксином.

Пролонгирование терапии тиреоидными гормонами показано в случаях субклинического или клинической стадии гипотиреоза, а также при росте узла после отмены лечения тиреоидными гормонами.

Комбинированная терапия препаратами йода и левотироксина оптимальна в йоддефицитных регионах, особенно у лиц с исходно большими размерами зоба. Такая терапия противопоказана в возрасте старше 50 лет, так как повышается риск развития йодиндуцированного тиреотоксикоза. Кроме того, комбинированная терапия противопоказана при наличии врожденного дефекта биосинтеза тиреоидных гормонов (спорадический зоб).

Отдельно следует остановиться на выборе препарата тиреоидных гормонов для лечения различных форм заболеваний щитовидной железы. Основной препарат — левотироксин натрия (Эутирокс, L-тироксин). Это синтетический аналог естественного тироксина, обеспечивающий основные функции группы гормонов щитовидной железы. Левотироксин натрия назначают однократно, строго натощак за 30–40 мин до завтрака. Стартовая доза левотироксина — 25–50 мкг/сут с постепенным повышением дозы (в среднем на 25 мкг каждые 2 недели) до полной заместительной или супрессивной дозы. В пожилом возрасте и при тяжелом гипотиреозе начальная доза составляет 12,5–25 мкг, наращивание дозы должно осуществляться медленнее. Первый контроль ТТГ проводят через 4–8 недель от начала лечения. Целевой уровень ТТГ при заместительной терапии — 1,0–2 мМЕ/л, при супрессивной терапии ТТГ — 0,1–0,5 мМЕ/л.

Возможно использование трийотиронина (лиотиронина натрия), который позволяет быстрее обеспечить компенсацию гипотиреоза, но при ЙДЗ не является приоритетным, так как содержит на 1 атом йода меньше в каждой молекуле.

В последние годы для лечения ЙДЗ рекламируются различные растительные препараты и биологически активные добавки (БАД), содержащие йод. Справедливости ради, следует отметить отсутствие доказательной базы по эффективности применении других средств, кроме препаратов йодида калия и тиреоидных гормонов. Недостаточный контроль дозировки йода в БАДах также служит фактором, ограничивающим назначение их для лечения ЙДЗ.

Профилактика ЙДЗ. Общими критериями программ по профилактике йодной недостаточности являются:

- обеспечение физиологических норм суточного потребления йода;
- снабжение йодом всех слоев населения данного региона;
- практичность, эффективность и относительная дешевизна программы снабжения.

Для удовлетворения потребности организма в йоде рекомендуется следующие нормы его ежедневного потребления, предложенные ВОЗ в 2001 г. Детским фондом ООН (ЮНИСЕФ) и Международным советом по контролю над йоддефицитными заболеваниями (ICCIDD):

Для детей до 56 мес.	90 мкг
Для детей 6–12 лет	120 мкг
Для подростков старше 12 лет и взрослых	150 мк
Для беременных и лактирующих	200 мкг

Исторически сложилось, что при проведении йодной профилактики выделяют массовую, групповую и индивидуальную йодную профилактику.

Массовая йодная профилактика направлена на ликвидацию йодной недостаточности в масштабе популяции, это наиболее эффективный и экономичный метод. Основа массовой йодной профилактики — йодирование продуктов питания и обогащение йодом кормов скота, что в итоге приводит к обеспечению должного уровня йодной обеспеченности широких слоев населения.

Групповая йодная профилактика проводится в группах, имеющих повышенный риск развития ЙДЗ. К группам высокого риска традиционно относят беременных и лактирующих женщин, а также детей до 18 лет, лиц детородного возраста. Очевидно, что групповая профилактика не позволит обеспечить достаточную йодную обеспеченность широких слоев населения.

Для проведения групповой йодной профилактики используются различные препараты, содержащие йод — йодид калия (йодомарин, Йодид), витаминно-минеральные комплексы.

Для детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании, могут быть использованы молочные смеси, содержащие необходимое количество йода.

Индивидуальная йодная профилактика — наименее эффективный метод при необходимости ликвидации йодного дефицита в масштабах страны. Этот метод профилактики может быть рекомендован отдельным лицам, не относящимся к вышеназванным категориям, а чаще всего лицам с соматической патологией (например, с нарушением процессов всасывания, при артериальной гипертензии или патологии почек, ограничивающих использование йодированной соли и т.д.). Для индивидуальной йодной профилактики используются препараты, содержащие йод — йодид калия (йодомарин, йодид), витаминно-минеральные комплексы.

Многочисленными исследованиями доказано, что основным подходом в решении проблемы дефицита йода служит массовая йодная профилактика и увеличение его потребления путем йодирования наиболее часто употребляемых пищевых продуктов: йодирование соли для домашнего обихода, добавление йода в хлеб, использование йодированной соли в пищевой промышленности и животноводстве, применение йодсодержащих масляных капсул, минерально-витаминных комплексов, лекарственных препаратов, йодирование питьевой воды.

Наиболее признанный и рекомендуемый ЮНИСЕФ и ICCIDD способ для массовой профилактики — йодирование соли. Это обусловлено следующим:

- соль — единственный минерал, который добавляется в пищу непосредственно, без специальной химической обработки;
- соль используется всеми слоями общества независимо от социального и экономического статуса;
- потребление соли колеблется в достаточно узком диапазоне (от 5 до 15 г/сут) и не зависит от времени года, возраста, пола;
- при правильной технологии йодирования соли невозможно передозировать йод и тем самым вызвать какие-либо осложнения;
- стоимость йодированной поваренной соли практически не отличается от нейодированной и оплачивается самим потребителем.

С 50-х гг. XX в., когда активно проводились мероприятия по ликвидации дефицита йода под контролем государства, в республике был освоен выпуск йодированной соли. Однако использование легко разлагающегося йодида калия привело к тому, что у большинства

промышленников и населения выработалось негативное отношение к данному продукту, поскольку йод в соли легко разлагался, меняя при этом органолептические свойства пищи с использованием йодированной соли.

Социальные и экономические преобразования, связанные с распадом СССР, позволили сделать использование йодированной соли добровольным. В результате потребление йодированной соли резко сократилось, следствием чего стал заметный рост числа йоддефицитных заболеваний.

На первом этапе разработки государственной стратегии по ликвидации йодной недостаточности были определены основные причины йоддефицита в Беларуси и намечены пути его ликвидации.

Причины йодного дефицита, кроме биогеохимического дефицита йода в почвах и воде, включают:

- прекращение организованной йодной профилактики в масштабе страны;
- недостаточное использование йодированной соли населением;
- использование при изготовлении йодированной соли нестабильного йодида калия;
- добавление йодида калия в соответствии со стандартами 1990 г. в недостаточном количестве (25±10 мг/кг);
- дефицит йода в рационе населения при использовании традиционных продуктов питания;
- недостаточная информированность населения о пользе йодированной соли.

Изначально было определено, что использование йодированной соли — это основное мероприятие в ликвидации йодного дефицита в республике. На протяжении ряда лет Мозырьский и Солигорский солевые комбинаты Беларуси выпускают достаточное для обеспечения потребности количество высококачественной йодированной соли. Разработанная государственная стратегия ликвидации йоддефицитных заболеваний включает следующие разделы работы:

- изменение законодательной и нормативной базы;
- изменение качества соли, производимой в Республике Беларусь;
- гигиенический и медицинский мониторинг за эффективностью проводимых мероприятий;
- мероприятия по информированию населения, образовательные семинары для медицинских работников по проблеме йоддефицита.

Важнейшим направлением названной стратегии стало изменение законодательной и нормативной базы. На 1-м этапе было разработано и утверждено Постановление Главного государственного санитарного врача от 21.03.2000 № 11 «О проведении профилактики йоддефицитных заболеваний», в котором регламентированы основные аспекты гигиенического мониторинга. Несколько позднее необходимость мероприятий по ликвидации йодной недостаточности была определена Постановлением Совета Министров от 06.04.2001 № 484 «О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода».

Не менее важным разделом государственной стратегии ликвидации йоддефицитных заболеваний стало изменение качества производимой на территории РБ соли. При этом были изменены стандарты по добавлению йода в сторону увеличения, принят стандарт 40±15 мкг/кг соли и предопределено использование при изготовлении соли только стабильного йодата калия. Одновременно были приняты меры по включению в Технические условия изготовления готовой пищевой продукции (хлеба, колбасных изделий, консервов и т.д.) йодированной соли. Все учреждения общественного питания были обязаны в соответствии с постановлением Главного санитарного врача использовать при приготовлении пищи только йодированную соль.

Для контроля эффективности проводимых мероприятий разработана система гигиенического и медицинского мониторинга.

Медицинские аспекты программы:

- работа по активному выявлению и рациональному лечению заболеваний щитовидной железы;
- разработка и внедрение системы унифицированного учета заболеваний щитовидной железы для динамического наблюдения и принятия необходимых управленческих решений;
- проведение выборочных обследований населения, проживающего в различных регионах Республики Беларусь с проведением анкетирования, осмотра, исследования йодурии и тиреоидного статуса;
- совершенствование программы скрининга врожденного гипотиреоза;
- полное материально-техническое и лекарственное обеспечение соответствующих медицинских учреждений.

Обязательной составляющей работы стало проведение обучающих семинаров для медицинских работников. Параллельно для врачей-лечебников и врачей-гигиенистов проводились семинары по обоснова-

нию необходимости мероприятий по ликвидации йодной недостаточности и мониторингу содержания йода в образцах соли.

Согласно рекомендациям ВОЗ критериями эффективности программ йодной профилактики являются медиана йодурии и «удельный вес» использования йодированной соли. Целевым считается уровень медианы йодурии 100–300 мкг/л, при этом количество образцов с концентрацией менее 100 мкг/л не должно превышать 50%, а с концентрацией менее 50 мкг/л – 20% соответственно.

«Удельный вес» йодированной соли принято считать нормальным при использовании йодированной соли более чем в 90% домашних хозяйств.

Таким образом, принятая и широко внедряемая стратегия ликвидации йодного дефицита доказала свою эффективность, однако ЙДЗ составляют значимую проблему системы здравоохранения, требующую дальнейших усилий по ее разрешению.

2.9. Опухоли щитовидной железы

Общие вопросы. В щитовидной железе могут возникать различные по биологическим свойствам опухоли, развивающиеся преимущественно из клеток фолликулярного эпителия. В клинической практике наиболее часто встречаются рак и аденома, значительно реже другие опухоли (табл.2.5).

Таблица 2.5

Морфологическая классификация опухолей щитовидной железы

Опухоль	Варианты
Рак щитовидной железы	
Папиллярный	фолликулярный макрофолликулярный онкоцитарный светлоклеточный диффузно-склеротический высококлеточный столбчатоклеточный солидный крибриформный (крибриформно-моулярный)

Продолжение табл. 2.5

Опухоль	Варианты
	папиллярный рак с фасциитоподобной стромой папиллярный рак с инсулярным компонентом папиллярный рак с плоскоклеточной или мукоэпидермоидной карциномой папиллярный рак с веретеноклеточной и гигантоклеточной карциномой комбинированный папиллярный и модуллярный рак папиллярная микрокарцинома
Фолликулярный	онкоцитарный светлоклеточный
Плоходифференцированный	
Недифференцированный (анапластический)	
Плоскоклеточный	
Мукоэпидермоидный	
Склерозирующий мукоэпидермоидный рак с эозинофилией	
Слизистый	
Медуллярный	папиллярный или псевдопапиллярный гландулярный (тубулярный или фолликулярный) крупноклеточный веретеноклеточный мелкоклеточный и нейробластомаподобный параганглиомоподобный онкоцитарный светлоклеточный ангиосаркомаподобный плоскоклеточный меланин-продуцирующий амфикринный
Смешанный медуллярный и фолликулярно-клеточный	
Веретеноклеточная опухоль с тимусоподобной дифференцировкой	

Окончание табл. 2.5

Опухоль	Варианты
Рак с тимусоподобной дифференцировкой	
Аденома щитовидной железы и аналогичные опухоли	
Фолликулярная аденома	онкоцитарная фолликулярная с папиллярной гиперплазией фетальная аденома перстеневидно-клеточная муцинозная липоаденома светлоклеточная токсическая атипическая фолликулярная с причудливыми ядрами
Гиалинизированная трабекулярная опухоль	
Другие опухоли	
Тератома	
Первичная лимфома и плазмацитома	
Эктопическая тимома	
Ангиосаркома	
Гладкомышечные опухоли	
Опухоли из оболочек периферических нервов	
Параганглиома	
Солитарная фиброзная опухоль	
Опухоль из дендритических клеток фолликулярного строения	
Лангергансово-клеточный гистиоцитоз	
Вторичные (метастатические) опухоли	

Рак (карцинома) щитовидной железы — злокачественная опухоль эпителиального происхождения, встречающаяся у людей всех возрастов, чаще у женщин (в 2–6 раз), проявляющаяся большим разно-

образием морфологических форм, различным клиническим течением и прогнозом.

В Европе и Северной Америке стандартизованный показатель заболеваемости составляет 6–10 случаев на 100 тыс. населения. У детей карцинома щитовидной железы встречается с частотой 0,1–2,2 случая на 1 млн детей в год.

Папиллярная карцинома (синоним: папиллярная аденокарцинома) — наиболее частое злокачественное новообразование щитовидной железы (80–95%). Цитологическими признаками этой опухоли считаются овоидные, оптически прозрачные ядра с бороздами и внутриядерными инклюзиями, неправильная (угловатая, полигональная) форма клеток, образование симпластов и ламинарных кальцификатов (псаммомных телец). При «классических» папиллярных карциномах опухоль образует сосочковые (древовидные) структуры, а в случаях фолликулярного варианта папиллярного рака новообразование полностью или почти полностью состоит из фолликулов. Различие в архитектонике наблюдается при диффузно-склеротических и солидных карциномах, которые не имеют типичного фолликулярного или папиллярного строения, но проявляются агрессивным течением и встречаются в основном у детей и подростков.

Папиллярный рак щитовидной железы часто сочетается с хроническим тиреоидитом и узловым зобом, но доказательств малигнизации доброкачественных патологических образований не установлено.

Индукция папиллярного рака щитовидной железы в основном обусловлена структурными мутациями (инверсия или транслокация) гена RET, кодирующего рецепторную тирозинкиназу, локализованную на клеточной мембране. При этом происходит объединение участка RET с фрагментом другого гена.

Известно 16 химерных генов, получивших название RET/PTC. С наибольшей частотой встречаются варианты RET/PTC1 (60–70%) и RET/PTC3 (20–30%).

В папиллярных карциномах могут выявляться структурные мутации онкогена NTRK1 (10%), кодирующего рецепторную тирозинкиназу, точечные мутации гена BRAF (до 30%), активирующего фосфорилирование протеинкиназ каскада MAPK, мутации онкогенов семейства RAS (< 10%), кодирующих мономерные G белки, переносящие митогенные сигналы TSH.

Возникновение папиллярного рака щитовидной железы обусловлено комплексом причин. Появлению опухоли может предшествовать хронический дефицит йода, который приводит к гипотиреозу и обусловливает длительную тиреотропную стимуляцию фолликулярного

ителия. Другим внешним этиологическим фактором считается наружное облучение шеи с отчетливой зависимостью «доза—эффект».

Во время Чернобыльской катастрофы инкорпорация изотопов йода, попадавших в организм людей ингаляционным путем или с продуктами питания, определили высокую заболеваемость раком щитовидной железы детей и подростков на пострадавших территориях Беларуси, Украины и Российской Федерации. Продолжительность латентного периода от момента облучения до установления диагноза зависела от возраста больного и величины суммарной поглощенной дозы радиойода. Риск радиогенного рака становился значительным с дозы 0,1 Gy и возрастал с ее увеличением. Короткий латентный период (4–5 лет) в индукции радиогенного рака был отмечен у детей.

Папиллярные карциномы могут развиваться у больных с наследственными (аутосомно-доминантными) симптомокомплексами, обусловленными мутацией гена APC в 5-й хромосоме. К их числу относятся: семейный полипоз ободочной кишки, синдромы Турко (полипоз, злокачественные опухоли ЦНС) и Гарднера (полипы тонкой и толстой кишки, остеомы, фибромы, липомы).

Папиллярный рак щитовидной железы в большинстве случаев растет медленно и часто бессимптомно. Опухоль может быть солитарной или многофокусной (около 25%), интра- или экстратиреоидной, метастазирует в глубокие лимфатические узлы шеи, легкие и кости. Вероятность отдаленного метастазирования наиболее высока в детском возрасте (12–15%) и незначительная у взрослых (1–3%).

Фолликулярный рак (синонимы: фолликулярная аденокарцинома, онкоцитарная карцинома, Гюртле-клеточный рак) по биологическим свойствам и клиническим данным отличается от папиллярного рака, составляет 2–10% в структуре морфологических вариантов карцином щитовидной железы..

Макроскопически опухоль имеет вид инкапсулированного узла, округлой формы, более 1 см в наибольшем измерении, морфологически состоит из фолликулов разнообразной формы и величины, трабекулярных структур и солидных разрастаний. Подобная архитектура может наблюдаться в фолликулярных аденомах и аденоматозном зобе. Достоверным признаком злокачественного роста считается инвазия опухоли в капсулу или просвет сосудов. В зависимости от выраженности подобных изменений фолликулярные карциномы разделяют на минимально инвазивные (инкапсулированные), диагностируемые только при морфологическом исследовании, и макроинвазивные, при которых вовлечение окружающих тканевых структур и органов определяется визуально.

Фолликулярные карциномы могут развиваться из фолликулярных аденом или формируется *de novo.*

Основным внешним этиологическим фактором, приводящим к возникновению этих опухолей, считается йод-дефицит.

Фолликулярный рак щитовидной железы возникает у больных с наследуемыми заболеваниями. К их числу относится комплекс Карни[1], обусловленный мутациями в хромосомах 2 и 17, и синдром Каудсна[2], вызванный мутацией гена PTEN (MMAC1), располагающегося в длинном плече хромосомы 10.

Наиболее частой мутацией, обнаруженной в фолликулярном раке, считается структурная перестройка, возникающая в результате транслокации участков длинного плеча хромосомы 2 и короткого плеча хромосомы 3, приводящая к образованию химерного гена PAX-8/PPARγ1. Для фолликулярного рака весьма типичны мутации гена RAS, активные формы которого могут оказывать отрицательное влияние на стабильность генома тиреоцитов.

В отличие от папиллярных карцином, для фолликулярного рака не свойственен многофокусный рост и чрезвычайно редко (1—2%) наблюдаются метастазы в регионарных лимфатических узлах. Отдаленные метастазы развиваются в легких и костях.

В прогностическом отношении наиболее благоприятны минимальноинвазивные карциномы, при которых редко бывают рецидивы. При макроинвазивном фолликулярном раке 5-летняя выживаемость составляет 60—70%.

Плоходифференцированный рак (синонимы: плоходифференцированный фолликулярный или папиллярный рак, солидный вариант фолликулярного рака, трабекулярная карцинома, инсулярный рак) — злокачественное новообразование из фолликулярного эпителия, отличающееся от высокодифференцированного папиллярного или фолликулярного рака и состоящее из солидных, трабекулярных и инсулярных структур.

Опухоль часто развивается в результате катаплазии фолликулярного или папиллярного рака, но иногда формируется *de novo.* Клетки карциномы крупные, полиморфные, нередко с оксифильной или оптически прозрачной цитоплазмой. Митотическая активность повышена, а в опухолевой ткани имеются распространенные некрозы.

Патогенез плоходифференцированного рака связан с мутациями RAS (50%) и TP53 (20—30%), который представляет собой белок-суп-

---

[1] Пигментные пятна на кожных покровах, миксомы, шванномы, нодулярная гиперплазия надпочечников.

[2] Фиброаденомы молочных желез, пороки развития ареолы и соска, папилломы и трихилеммомы полости рта, губ, витилиго и множественные ангиомы.

рессор, вызывающий апоптоз и активизирующий остановку клеточного цикла для постмитотической репарации ДНК.

Плоходифференцированный рак клинически проявляется быстрым ростом, инвазивным потенциалом, метастазирует в регионарные лимфатические узлы шеи, печень, легкие, кости, ЦНС и мягкие ткани. Показатель 5-летней выживаемости не превышает 50%.

Недифференцированный (анапластический) рак (синонимы: веретеноклеточный, гигантоклеточный рак, плеоморфная карцинома) — одно из наиболее злокачественных новообразований, обладающее быстрым экстратиреоидным ростом с вовлечением в процесс магистральных сосудов и органов шеи, интенсивным развитием лимфогенных и гематогенных метастазов.

Для анапластической карциномы характерны полиморфизм клеточных элементов и высокая митотическая активность. Опухолевые клетки могут быть мелкими, крупными, веретенообразной или неправильной формы. Железистая дифференцировка отсутствует.

Анапластический рак возникает из предшествующих дифференцированных или плоходифференцированных карцином. Агрессивность опухоли обусловлена делецией участка короткого плеча хромосомы 17 с локусом гена TP53 (70%) и точечной мутацией в оставшейся копии этого гена.

Характерные клинические проявлениями недифференцированного рака: быстрорастущая, малосмещаемая или неподвижная опухоль на шее, болезненная при пальпации, осиплость голоса, дисфагия и увеличение лимфатических узлов, которые могут образовывать конгломераты. Отдаленные метастазы возникают в легких, костях, печени, ЦНС и лимфатических узлах отдаленных групп.

Анапластические карциномы обычно возникают в возрасте старше 60 лет и казуистически редко у детей.

Прогноз при недифференцированном раке щитовидной железы крайне неблагоприятный. Независимо от проводимого лечения большинство больных погибает в течение 2 лет после установления диагноза.

Плоскоклеточный рак (синоним: эпидермоидная карцинома) — редкая злокачественная опухоль щитовидной железы, развивающаяся из метаплазированного эпителия или из остатков щитовидно-язычного протока, обладающая биологическими свойствами и клиническим течением, сходным с недифференцированной карциномой.

Мукоэпидермоидный рак происходит из метаплазированного фолликулярного эпителия и по гистологическому строению напоминает опухоли слюнных желез, содержащих муцин, метастазирует по лим-

фатическим сосудам. В прогностическом отношении мукоэпидермоидная карцинома близка к фолликулярному раку.

Склерозирующий мукоэпидермоидный рак с эозинофилией встречается очень редко, исключительно у женщин, обладает железистой и эпидермоидной дифференцировкой в сочетании с выраженным склерозом, эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией. Опухоль обычно возникает на фоне хронического тиреоидита Хашимото, обладает склонностью к экстратиреоидному росту, распространяется лимфогенно, может поражать легкие и кости.

Слизистый рак содержит кластеры злокачественных клеток, окруженных скоплениями внеклеточного муцина, формируется из ультимобронхиальных телец (деривать 4 6 жаберных дуг). Прогноз, клиническое течение и биологические свойства изучены недостаточно.

Медуллярный рак (синонимы: солидный рак с амилоидозом стромы, С-клеточный рак, нейроэндокринная карцинома щитовидной железы) возникает из парафолликулярных клеток, продуцирующих кальцитонин. В процессе эмбрионального развития предшественники С-клеток мигрируют в паренхиму средней трети обеих долей щитовидной железы, где располагаются в виде изолированных клеточных скоплений.

Возникшая опухоль состоит из инсулярных, трабекулярных, солидных элементов, но может формировать фолликулярные или папиллярные структуры, а в некоторых случаях бывает инкапсулированной.

Для морфологической диагностики медуллярного рака, помимо стандартных методов световой микроскопии, используется окраска гистологических препаратов на амилоид, проводится иммуногистохимическое исследование с антителами к кальцитонину, хромогранину (маркер нейроэндокринной дифференцировки) и тиреоглобулину (маркер фолликулярных клеток).

Известны 2 формы медуллярного рака: спорадическая и наследственная, ассоциированная с опухолевыми синдромами множественной эндокринной неоплазии МЭН 2-А (синдром Сиппла), МЭН 2-В или семейного медуллярного рака щитовидной железы. Составными элементами синдрома Сиппла (МЭН 2-А) помимо медуллярного рака считается феохромоцитома, аденома или гиперплазия паращитовидных желез. При синдроме МЭН 2-В выявляется ганглионейроматоз полости рта, гортани, ЖКТ, конъюнктивы, феохромоцитома и морфаноподобный фенотип больного.

Семейный медуллярный рак устанавливается только в тех случаях, когда не менее 4 представителей одной семьи страдают этим заболеванием без клинических признаков МЭН.

Патогенез С-клеточных карцином обусловлен соматическими или герминативными точечными мутациями гена RET (хромосома 10).

Наследственные формы медуллярного рака проявляются многофокусным поражением обеих долей щитовидной железы с фоновой С-клеточной гиперплазией, которая предшествует генетически детерминированным вариантам заболевания. При спорадических медуллярных карциномах подобных изменений не наблюдается (табл. 2.6).

Таблица 2.6

Клиническая характеристика медуллярного рака щитовидной железы

Признак	Форма заболевания			
	спорадическая	семейная (не МЭН)	МЭН 2А	МЭН 2В
Характер RET мутации	Соматическая	Герминативная	Герминативная	Герминативная
Возраст больных (лет)	Старше 40	Менее 20 и старше 50	До 20	До 10
Многофокусный, билатеральный рост	–	+	+	+
Фоновая гиперплазия С-клеток	–	+	+	+
Феохромоцитома	–	–	20–50%	20–50%
Гиперплазия (аденома) паращитовидных желез	–	–	10–25%	Редко
Ганглионейроматоз	–	–	+	+
Морфаноподобный фенотип	–	–	+	+

Медуллярный рак характеризуется агрессивным течением с высокой вероятностью метастатического поражения лимфатических узлов шеи и средостения (более 50%), а также интенсивного гематогенного (15–20%) распространения. Опухоль обладает высокой метаболической активностью, секретирует кальцитонин, прокальцитонин, соматостатин, АКТГ, серотонин, простагландины, вазоактивный кишечный пептид, нейрон-специфическую енолазу и раково-эмбриональный антиген.

По прогнозу медуллярный рак занимает промежуточное место между папиллярной и анапластической карциномой, показатель десятилетней выживаемости составляет 60–70%. Неблагоприятными факторами считаются диарея, персистирующая гиперкальцитонинемия и наличие отдаленных метастазов опухоли.

Смешанный медуллярный и фолликулярно-клеточный рак (синонимы: смешанная фолликулярная и С-клеточная карцинома, комбинированный медулярно-фолликулярный рак) имеет морфологические свойства медуллярной карциномы (иммунореактивность к кальцитонину), фолликулярного или папиллярного рака (способность окраски антителами к тиреоглобулину). Встречается редко, в отдельных случаях содержит герминативные мутации. По клиническому течению и прогнозу не отличается от медуллярного рака.

Веретеноклеточная опухоль с тимусоподобной дифференцировкой (синонимы: веретеноклеточная опухоль с муцинозными кистами, злокачественная тератома, тиреоидная тимома детского возраста) — редкое, медленно растущее злокачественное новообразование щитовидной железы с дольчатой архитектурой, фиброзными септами, железистыми структурами и веретеноклеточным эпителиальным компонентом. Возникает у детей, подростков и молодых взрослых. Чаще всего проявляется плотноэластическим, безболезненным узлом в щитовидной железе и только в отдельных случаях отмечается быстрый рост с клиническими признаками компрессии органов шеи. Размеры опухоли обычно превышают 3 см в наибольшем измерении, на разрезе содержат кистозные полости. Метастазы могут возникать спустя многие годы после установления диагноза. Наиболее часто отмечается поражение легких, лимфатических узлов, почек и мягких тканей.

Рак с тимусоподобной дифференцировкой (синонимы: лимфоэпителиомоподобный рак щитовидной железы, интратиреоидная эпителиальная тимома, первичная тимома щитовидной железы) — происходит из эктопированных фрагментов вилочковой железы, встречается у людей среднего возраста с типичной локализацией в нижних полюсах долей щитовидной железы. Прогноз и клиническое течение остаются малоизученными.

Клиническая картина. В большинстве случаев рак щитовидной железы развивается бессимптомно. Чаще всего опухоль обнаруживается случайно при профилактических осмотрах, реже больной самостоятельно обнаруживает узел или указывает на ощущение давления в области шеи. С увеличением размеров новообразования, а также при распространении рака за пределы щитовидной железы появляются симптомы нарушения функции соседних органов.

Осиплость голоса или афония — достоверный признак поражения возвратного гортанного нерва. Нередко этому состоянию сопутствует одышка, обусловленная параличом голосовой связки и стенозом гортани. Кашель, обычно сухой, пароксизмальный, одышки и стридорозный характер дыхания могут свидетельствовать об инвазии опухоли в трахею, а дисфагия — о поражении пищевода. При больших новообразованиях, обычно шейно-медиастинальных, может развиваться синдром сдавливания верхней полой вены или симптомокомплекс Горнера. Метастазы в легких, как правило, протекают бессимптомно. Даже в тех случаях, когда значительная часть дыхательной паренхимы замещена опухолевой тканью, симптоматика остается весьма скудной, и только в терминальной фазе развития метастатического процесса появляются признаки легочно-сердечной недостаточности. При метастатическом поражении костей характерны боль и патологические переломы.

У больных медуллярным раком щитовидной железы может наблюдаться диарея, обусловленная секрецией простогландинов и вазоактивного кишечного пептида. При плоскоклеточном раке иногда встречается лейкоцитоз и гиперкальциемия (табл. 2.7).

Таблица 2.7

Клинические проявления опухолей щитовидной железы

Симптомы	Причины возникновения
I. Первичные (локальные) симптомы	
Обнаружение узла в щитовидной железе. Ощущение давления или тяжести в области шеи (шейный дискомфорт)	Появление опухоли в щитовидной железе
II. Симптомы местнораспространенного рака	
Осиплость голоса, афония	Сдавливание (прорастание) возвратного гортанного нерва
Увеличение лимфатических узлов шеи	Лимфогенное распространение опухоли
Кашель, одышка, стридорозное дыхание, асфиксия	Сдавливание (прорастание) возвратного гортанного нерва или инвазия трахеи
Синдром верхней полой вены	Сдавливание (прорастание) верхней полой вены
Синдром Горнера	Вовлечение в опухолевый процесс ганглиев симпатического ствола
Дисфагия	Инвазия пищевода

Окончание табл. 2.7

Симптомы	Причины возникновения
III. Симптомы отдаленных метастазов	
Боли в костях, патологические переломы	Костные метастазы
IV. Паранеопластические симптомы	
Диарея	Секреция вазоактивного кишечного пептида и простагландинов (наблюдается при медуллярном раке)
Гиперкальциемия	Эктопическая секреция аналогов паратиреоидного гормона (плоскоклеточный рак)
Лейкоцитоз	Экспрессия опухолью колониестимулирующих факторов (плоскоклеточный рак)

Диагностика. Первичный диагноз устанавливается на основании клинических проявлений заболевания, результатов УЗИ шеи и тонкоигольной биопсии опухоли. Помимо этого к числу обязательных диагностических методов исследования относятся рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях, томография шеи и средостения, а также ларингоскопия.

С помощью пальпации можно определить количество, размеры, консистенцию и подвижность узловых новообразований щитовидной железы и лимфоузлов. При раке узлы чаще всего имеют плотную консистенцию, неровную поверхность, узлы безболезненны, могут срастаться с окружающими тканями и вызывать деформацию шеи.

УЗИ позволяет определить размеры и форму щитовидной железы, ее топографическое отношение к органам и мышцам шеи, а также участки тиреоидной паренхимы с измененной плотностью.

Важный сонографический признак рака — наличие гипоэхогенных узлов без четких границ.

В 5–10% случаев карцинома может выявляться в изоэхогенных или даже гиперэхогенных участках. С помощью УЗИ можно обнаружить обызвествление тиреоидной паренхимы в виде гиперэхогенных узлов.

Достоверный ультрасонографический признак злокачественной опухоли — нарушение целостности капсулы щитовидной железы.

Решающее значение в установлении дооперационного диагноза принадлежит цитологическому исследованию биоптата.

По индивидуальным показаниям производится эзофагография (эзофагоскопия), бронхоскопия, компьютерная томография шеи и средостения, пункционная или эксцизионная биопсия увеличенных лимфатических узлов шеи, остеосцинтиграфия, сканирование щитовидной железы, рентгенография костей, УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, ангиография, флебография и лабораторные тесты для выявления маркеров рака щитовидной железы: кальцитонина, раково-эмбрионального антигена и тиреоглобулина. В ряде случаев целесообразно исследование концентрации T_3, трийодтиронина и тироксина в периферической крови (табл. 2.8).

Таблица 2.8

Диагностические исследования при опухолях щитовидной железы

Исследование	Цель
Ультрасонография шеи (УЗИ)	Оценка щитовидной железы, опухоли и лимфатических узлов шеи
Пункционная биопсия узла щитовидной железы	Верификация диагноза
Пункционная или эксцизионная биопсия лимфоузла шеи	Верификация диагноза
Рентгенография, томография шеи и средостения	Определение локализации и размеров опухоли
Рентгенография органов грудной полости	Диагностика метастазов в легких и лимфатических узлах средостения
Сканирование	Диагностика медиастинальных новообразований щитовидной железы или отдаленных метастазов рака (технеций-99м, йод-123, йод-131, таллий-201)
Компьютерная томография	Определение точных размеров, локализации и распространения опухоли
Ларингоскопия	Диагностика вовлечений в опухолевый процесс возвратного нерва
Магнитно-резонансная томография	Уточнение данных о сосудистых структурах шеи и средостения. Выявление возможной инвазии пищевода, трахеи, магистральных сосудов

Окончание табл. 2.8

Исследование	Цель
Эзофагоскопия, эзофагография	Диагностика инвазии пищевода
Бронхоскопия	Выявление инвазии опухоли в трахею
Флебография	Диагностика поражений в бассейне верхней полой вены
Гормональные исследования	Диагностика гипертиреоза, гипотиреоза и определение маркеров рака щитовидной железы

Интраоперационная диагностика включает прицельную пункционную биопсию, изготовление мазков-отпечатков опухоли и срочное гистологическое исследование удаленной ткани. Окончательный диагноз рака щитовидной железы определяют морфологическое изучение удаленного препарата и сцинтиграфия тела с ^{131}I. Распространение опухоли оценивается по классификации TNM.

Рак щитовидной железы следует дифференцировать с аденомой, узловым зобом и узловым вариантом хронического тиреоидита.

Классификация TNM (UICC, 2002). *Классификация применима только для рака, который должен быть подтвержден морфологически. Регионарными считаются лимфатические узлы шеи и верхнего средостения.*

T — первичная опухоль

Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли;
T0 — первичная опухоль не определяется;
T1 — опухоль до (⩽) 2 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
T2 — опухоль от 2 до 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы;
T3 — опухоль размером более 4 см в наибольшем измерении, ограниченная тканью щитовидной железы, либо любая опухоль с минимальным экстратиреоидным распространением (прорастание в подъязычные мышцы или перитиреоидитные мягкие ткани);
T4a — опухоль любого размера, распространяющаяся за пределы капсулы щитовидной железы с прорастанием в подкожные мягкие ткани, гортань, трахею, пищевод, возвратный гортанный нерв;
T4b — опухоль прорастает в превертебральную фасцию, сонную артерию либо медиастинальные сосуды.

Все категории Т могут подразделяться на:

а) солитарную опухоль;

б) многофокусную опухоль (классификация по ивановскому узлу).

Анапластические (недифференцированные) карциномы всегда относят к категории Т4:

Т4а — внутритиреоидная резектабельная анапластическая карцинома;

Т4b — экстратиреоидная нерезектабельная анапластическая карцинома.

N — регионарные лимфатические узлы

Nx — недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов;

N0 — нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 — имеется поражение регионарных лимфатических узлов метастазами;

N1a — поражены претрахеальные, паратрахеальные и предгортанные лимфатические узлы (уровень VI);

N1b — метастатическое поражение (одностороннее, двустороннее или контралатеральное) подчелюстных, яремных, надключичных и медиастинальных лимфатических узлов (уровни I–V);

pTN — гистологическое подтверждение распространения рака щитовидной железы.

M — отдаленные метастазы

M0 — метастазы в отдаленных органах не определяются.

M1 — отдаленные метастазы установлены.

Группировка рака щитовидной железы по стадиям помимо категорий TNM учитывает гистологическое строение опухоли и возраст больных.

Папиллярный или фолликулярный рак

Возраст больных до 45 лет:

- Стадия I (любая T, любая N, M0);
- Стадия II (любая T, любая N, M1).

Возраст больных 45 лет и более:

- Стадия I (T1N0M0);
- Стадия II (T2N0M0);
- Стадия III (T3N0M0, T1–3N1aM0);

- Стадия IVa (T4aN0–1aM0, T1–4aN1bM0);
- Стадия IVb (T4b, любая N, M0);
- Стадия IVc (любая T, любая N, M1).

Медуллярный рак

- Стадия I (T1N0M0).
- Стадия II (T2–3N0M0).
- Стадия III (T1–3N1aM0).
- Стадия IVa (T4aN0–1aM0, T1–4aN1bM0).
- Стадия IVb (T4b, любая N, M0).
- Стадия IVc (любая T, любая N, M1).

Анапластический (недифференцированный) рак, плоскоклеточный рак

Во всех случаях считается IV стадией заболевания:

- Стадия IVa (T4a, любая N, M0);
- Стадия IVb (T4b, любая N, M0);
- Стадия IVc (любая T, любая N, M1).

Лечение больных оперативное в сочетании с курсами радиойодтерапии и супрессивной гормонотерапией левотироксином.

Хирургическое лечение. Операции выполняются под эндотрахеальным наркозом, экстракапсулярно, с учетом данных о морфологическом варианте опухоли и ее топографии.

При медуллярном, плоходифференцированном, макроинвазивном фолликулярном, плоскоклеточном и недифференцированном раке, а также у больных папиллярной карциномой с распространением T1–4N1M0–1 следует производить тотальную тиреоидэктомию. Гемитиреоидэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы считается допустимой при солитарной папиллярной микрокарциноме без метастазов в регионарных лимфатических узлах (T1N0M0), а также у больных минимальноинвазивным фолликулярным раком.

Обязательный этап хирургического лечения заключается в выполнении лимфодиссекции, предполагающей удаление жировой клетчатки шеи в блоке с регионарными лимфатическими узлами.

Выделяют шесть уровней оттока лимфы на шее:

1. Подчелюстные и подбородочные лимфатические узлы.
2. Верхние яремные лимфатические узлы (по ходу сосудисто-нервного пучка шеи выше бифуркации общей сонной артерии или подъязычной кости).
3. Средние яремные лимфатические узлы (между краем лопаточно-подъязычной мышцы и бифуркацией общей сонной артерии).

4. Нижние яремные лимфатические узлы (от края лопаточно-подъязычной мышцы до ключицы).
5. Лимфатические узлы заднего треугольника шеи.
6. Претрахеальные, паратрахеальные, претиреоидные и крикотиреоидные лимфатические узлы.

Радикальная шейная диссекция (операция Крайла) показана при множественных метастазах в лимфатических узлах шеи с вовлечением в опухолевый процесс внутренней яремной вены. В блок удаляемых тканей включают грудино-ключично-сосцевидную мышцу, внутреннюю яремную вену, добавочный нерв, жировую клетчатку и лимфатические узлы в пределах следующих границ: снизу — ключица, сверху — нижний полюс околоушной слюнной железы, латерально — край трапецевидной мышцы, медиально — срединная линия шеи.

Радикальная модифицированная шейная диссекция предполагает сохранение грудино-ключично-сосцевидной мышцы и (или) внутренней яремной вены. Границы диссекции те же, что и при операции Крайла.

При *верхней диссекции* иссекают клетчатку подчелюстного и подбородочного треугольника шеи, верхние и средние яремные лимфатические узлы.

Латеральная шейная лимфодиссекция производится с профилактической целью во всех случаях, когда до операции или во время ее выполнения нет достоверных признаков регионарных метастазов карциномы. Удалению подлежат нижние глубокие (латеральные) шейные лимфатические узлы в едином блоке с клетчаткой бокового треугольника шеи. Границы вмешательства: снизу — ключица, сзади — передний край наружной яремной вены, сверху — подъязычная кость, спереди — передний край грудино-подъязычной мышцы.

Заднелатеральная диссекция включает объем латерального варианта с дополнительным удалением затылочных, постаурикулярных и добавочных лимфатических узлов.

Передняя (центральная) лимфодиссекция — обязательная операция в сочетании с тиреоидэктомией или гемитиреоидэктомией независимо от степени распространения опухоли и ее гистологической формы. Это вмешательство предусматривает выделение возвратных гортанных нервов до подключичных сосудов и иссечение клетчатки с лимфатическими узлами, расположенными между стенкой трахеи и общей сонной артерией. Одновременно удаляется претрахеальная клетчатка с лимфатическими узлами.

Медиастинальную диссекцию выполняют у больных с множественными регионарными метастазами медуллярного или анапласти-

ческого рака. Методика предполагает вертикальную стернотомию до уровня середины тела грудины, мобилизацию, удаление или частичную резекцию тимуса. Иссекается клетчатка переднего средостения, расположенная позади вилочковой железы на перикарде, вдоль плечеголовных сосудов, позади верхней полой вены. Удалению подлежат верхние паратрахеальные, верхние медиастинальные, трахеобронхиальные и подаортальные лимфатические узлы. Паратрахеальная клетчатка удаляется вместе с висцеральной фасцией (табл.2.9).

Таблица 2.9

Оперативные вмешательства при раке щитовидной железы

На щитовидной железе	На лимфатических узлах
Тотальная тиреоидэктомия Субтотальная тиреоидэктомия Гемитиреоидэктомия	Радикальная лимфодиссекция (уровни I–VI) Модифицированная радикальная лимфодиссекция (уровни I–VI) • Селективные диссекции: • Верхняя (уровни I–II) • Латеральная (III–IV) • Задняя латеральная (V) • Центральная (VI) • Медиастинальная (клетчатка и лимфатические узлы верхнего и переднего средостения)

Интракапсулярные операции, выполненные без удаления клетчатки и регионарных лимфатических узлов шеи, считаются нерадикальным хирургическим лечением.

Радиойодтерапия применяется при папиллярном и фолликулярном раке щитовидной железы после выполнения тотальной тиреоидэктомии с целью уничтожения рецидивов рака или йодпозитивных отдаленных метастазов. До проведения лучевого лечения больному выполняется радиойодтест или сцинтиграфия тела с ^{131}I для определения резидуальной тирсоидной ткани.

Супрессивная гормонотерапия проводится с целью подавления секреции тиреотропного гормона гипофиза супрафизиологическими дозами левотироксина (2–3 мкг/кг/сут). Уровень ТТГ должен находиться в пределах 0,1–0,3 мЕД/л. Лабораторный контроль эффективности лечения следует осуществлять каждые 3 месяца в течение первого года после операции, а в последующие сроки не реже 2 раз в год.

У детей, подростков, взрослых до 65 лет, больных экстратиреоидным папиллярным или макроинвазивным фолликулярным раком (Т3 4N0–1M0–1) супрессивную гормонотерапию следует проводить пожизненно.

Вследствие длительного применения высоких доз тироксина возможно развитие гипертиреоза, остеопороза и нарушение функции сердца. При возникновении указанных осложнений следует переходить к ***заместительной гормонотерапии***. В этих случаях рекомендуемая доза левотироксина составляет 1,6 мкг/кг/сут у взрослых и 2,0 мкг/кг/сут у детей. Уровень ТТГ должен находиться в пределах 0,5–5,0 мЕД/л.

Изменение режима лечения возможно у больных интратиреоидным папиллярным или фолликулярным раком (Т1–3N0–1M0) после радикальной операции и радиойоддиагностики, если в течение 15 лет не было прогрессирования заболевания.

Заместительная терапия левотироксином у больных раком щитовидной железы, как правило, проводится пожизненно.

Дистанционная лучевая терапия. Наружное облучение шеи и средостения в качестве самостоятельного метода лечения больных раком щитовидной железы используется только при анапластических карциномах. Величину суммарной поглощенной дозы, режимы ее фракционирования, количество полей облучения и их размеры определяют индивидуально в зависимости от топографии опухоли, степени ее распространения и состояния больного.

Химиотерапия. Лекарственное противоопухолевое лечение при папиллярном, фолликулярном, медуллярном и плоходифференцированном раке щитовидной железы неэффективно. Химиотерапия показана в случаях недифференцированного (анапластического) рака с применением стандартных схем CAV, BAV, AB (табл. 2.10).

Аденома щитовидной железы — доброкачественная эпителиальная инкапсулированная опухоль. Встречается в любом возрасте, преимущественно у взрослых, проживающих в местностях с йодной недостаточностью. У женщин наблюдается в 3–5 раз чаще, чем у мужчин. Возникновению аденомы способствует повышенная секреция ТТГ на фоне латентного или явного гипотиреоза.

Наиболее часто встречается фолликулярная аденома. Это плотноэластическое образование овальной формы с хорошо выраженной соединительнотканной капсулой. Характеризуется медленным ростом.

Основной клинический признак аденомы — наличие узла в щитовидной железе, который имеет гладкую поверхность и четкие края.

Таблица 2.10

Варианты лекарственного лечения больных анапластическим раком

Схема лечения	Препараты	Разовая доза, мг/м²	Суммарная доза, мг/м²	Дни и способ введения
CAV	Циклофосфан	400	2400	6 введений через день в/м
	Доксорубицин	60	60	1-й день в/в
	Винкристин	1,4	2,8	1-й и 8-й дни в/в
BAV	Блеомицин	30	30	1-й день в/в
	Доксорубицин	60	60	1-й день в/в
	Винкристин	1,4	1,4	1-й день в/в
AB	Блеомицин	30	120	2 раза в неделю 4 введения в/м
	Доксорубицин	60	90	1-й, 8-й и 15-й дни в/в

Диагноз устанавливается при помощи ультрасонографии и цитологического исследования. Функция щитовидной железы при аденоме обычно не нарушается. Исключение составляет токсическая аденома (болезнь Пламмера), при которой наблюдаются симптомы тиреотоксикоза.

Лечение аденомы щитовидной железы хирургическое.

Гиалинизированная трабекулярная опухоль (синонимы: гиалинизированная трабекулярная аденома, параганглиомоподобная аденома). Редкое инкапсулированное доброкачественное новообразование неизвестной этиологии, возникающее на фоне хронического лимфоцитарного тиреоидита и (или) многоузлового зоба. По клиническим проявлениям и биологическим свойствам соответствует фолликулярной аденоме. В опухоли выявляются RET/PTC перестройки и мутации RAS. Лечение хирургическое.

Другие опухоли щитовидной железы встречаются крайне редко, преимущественно в возрастной группе старше 60 лет, чаще у женщин, различаются по происхождению и биологическим свойствам. Клинически проявляются узлом в щитовидной железе, бессимптомным течением или сопровождается признаками вовлечения органов и тканей шеи. Этиология этих опухолей неизвестна, прогноз исследован недостаточно (табл. 2.11).

Таблица 2.11

Редкие опухоли щитовидной железы

Опухоль (синонимы)	Варианты	Происхождение	Клинические особенности	Лечение	Прогноз
Тератома (дермоид, хористома, гамартома)	Доброкачественный и злокачественный	Клеточные элементы эктодермы, эндодермы и мезодермы	Может выявляться в неонатальном периоде	Хирургическое	Благоприятный
Лимфома	В-клеточная неходжкинская	Лимфоциты	Ассоциирована с лимфоцитарным тиреоидитом. Характерны быстрый рост и высокий инвазивный потенциал	Химиолучевое	Зависит от степени распространения опухоли
Эктопическая тимома		Эпителиальные клетки вилочковой железы	Редко метастазирует	Хирургическое	Благоприятный
Ангиосаркома (злокачественная гемангиоэндотелиома)		Эндотелий сосудов	Протекает крайне агрессивно. Возникает на фоне хронического йод-дефицита	Химиолучевое или хирургическое	Неблагоприятный
Гладкомышечные опухоли	Лейомиома и лейомиосаркома	Гладкие мышцы сосудистой стенки	Лейомиома медленно растет, лейомиосаркома имеет агрессивное течение	Хирургическое	Благоприятный (лейомиома) или неблагоприятный (лейомиосаркома)
Опухоли из оболочек периферических нервов	Шваннома и злокачественная	Элементы симпатической или парасимпатической иннервации	Шваннома отличается медленным ростом, не метастазирует. Злокаче-	Хирургическое	Благоприятный (шваннома) или неблагопри-

Окончание табл. 2.11

Опухоль (синонимы)	Варианты	Происхождение	Клинические особенности	Лечение	Прогноз
	Опухоль нервных оболочек		ственная опухоль нервных оболочек сопровождается признаками компрессии органов шеи		ятный (злокачественная опухоль нервных оболочек)
Параганглиома		Эктопированные параганглии	Не метастазирует, иногда вовлекает гортань или трахею	Хирургическое	Благоприятный
Солитарная фиброзная опухоль (фибросаркома)		Клетки мезенхимы с фибробластной или гемангиоперицитарной дифференцировкой	Может быть интратиреоидной или экстратиреоидной, не метастазирует	Хирургическое	Не изучен
Опухоль из дендритических клеток фолликулярного строения (ретикулярно-клеточная саркома)		Дендритические клетки	Медленный рост, иногда бывает экстратиреоидной	Хирургическое	Не изучен
Лангергансово-клеточный гистиоцитоз (гистиоцитоз Х, синдром Хенда—Шулера—Кристиана)		Гистиоциты дендритической системы	Опухоль может быть солитарной или диффузной, часто носит системный характер	Химиолучевое	Не изучен
Вторичные опухоли		Гематогенные метастазы рака почки, легкого, молочной железы, меланомы	Вариабельность проявлений	Химиолучевое или хирургическое	Неблагоприятный

Литература

1. *Аринчин А.Г., Гембицкий М., Петренко С.В. и др.* // Здравоохранение. — 2000. — № 11. — С. 25–30.

2. *Герасимов Г.А.* Проблемы эндокринологии. — 2001. № 3. — С. 22–26.

3. *Данилова Л.И.* Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания. — Минск; Нагасаки: NASHIM, 2005. 470 с.

4. *Данилова Л.И., Холодова Е.А., Стожаров А.Н.* Эндемический зоб: особенности диагностики, лечения и профилактики в различных возрастных группах населения: Метод. рекомендации. — Минск, 1996. — 30 с.

5. *Данн Д., Ван дер Хаар Ф.* Практическое руководство по устранению йодной недостаточности: Техн. пособие. — ВОЗ, ЮНИСЕФ и ICCIDD. — 1994. — № 3.

6. *Дедов И.И., Шарапова О.В., Корсунский А.А., Петеркова В.А.* Йододефицитные состояния у детей Российской Федерации. — М., 2003. — 223 с.

7. *Дедов И.И.* Алгоритмы диагностики и лечения болезней эндокринной системы. — М., 1995. — 250 с.

8. *ДеМейер Е.М., Лоуенстейн Ф.У., Тийи К.Г.* Борьба с эндемическим зобом. — Женева: ВОЗ, 1981. — С. 11–14.

9. *Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф.* Рак щитовидной железы у детей (последствия аварии на Чернобыльской АЭС). — М.: Медицина, 1996.— 208 с.

10. *Лушников Е.Ф., Втюрин Б.М., Цыб А.Ф.* Микрокарцинома щитовидной железы. — М.: Медицина, 2003. — С. 79–158.

11. *Мохорт Т.В., Аринчин А.Н., Петренко С.В. и др.* Йодный дефицит в Беларуси и методы его коррекции и профилактики: Метод. рекомендации. — Минск, 2001. — С. 143.

12. *Ban Y., Concepcion E.S., Villanueva R. et al.* Analysis of Immune Regulatory Genes in Familial and Sporadic Graves' Disease // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2004. — Vol. 89. — № 9. — P. 4562–4568.

13. *Bellis D., Perrino S., Coronella C. et al.* Extraocular muscle antibodies and the occurrence of ophthalmopathy in Graves' Disease // Clinic. Endocrinology. — 2004. — Vol. 60. — P. 694–698.

14. *Bellur S.P., Bahn R.S., Smith T.J.* Current Perspective on the Pathogenesis of Graves' Disease and Ophthalmopathy // Endocrine Reviews. — 2003. –Vol. 24. — № 6. — P. 802–835.

15. *Braverman L.E.* The Thyroid. A fundamental and clinical text // Edit. Utiger. — Philadelphia; New York: Lippincott-Raven, 1996. — 1124 p.

16. *Cardis E., Howe J., Ron E. et al.* Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. // J. Radiol. Prot. — 2006. — Vol. 26. — № 1. — P. 127–140.

17. *Chang H.S., Nam K.H., Chung W.Y., Park C.S.* Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic dilemma // Yonsei Med. J. — 2005. — Vol. 46. — № 6. — P. 759–764.

18. *Chen K.T., Lin J.D., Chao T.C. et al.* Identifying differentially expressed genes associated with metastasis of follicular thyroid cancer by cDNA expression array // Thyroid. — 2001. — Vol. 11. — P. 41–46.

19. *Cooper D.S.* Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? // Clinic. Endocrinology. — 2004. — Vol. 60. — P. 410–412.

20. *Delange F.* Iodine deficiency in Europe and its consequences: an update // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2002. — № 29. — Suppl. 2. — P. 404–416.

21. *Demidchik Yu.E., Demidchik E.P., Reiners C. et al.* Comprehensive Clinical Assessment of 740 Cases of Surgically Treated Thyroid Cancer in Children of Belarus // Ann. Surg. — 2006. — Vol. 243. — № 4. — P. 525–532.

22. *Flynn R.W.V., Macdonald T.M., Morris A.D. et al.* The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study: Thyroid Dysfunction in the General Population // J. Clinic. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — № 8. — P. 3879–3884.

23. *Glinoer D., DeNayer P., Bourdoux P. et al.* // J. Clin. Endocrinol. — 1990. — № 71. — P. 276–287.

24. *Glinoer D., Denayer P., Delange F. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — № 80. — P. 258–269.

25. *Guo J., Pichurin P.N., Morris J.C. et al.* «Naked» Deoxyribonucleic Acid Vaccination Induces Recognition of Diverse Thyroid Peroxidase T Cell Epitopes // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — № 8. — P. 3671–3678.

26. *Hansen D.F.N., Hoier-Madsen M. et al.* A prospective study of thyroid function, morphology and autoimmunity in young patients with type 1 diabetes // Eur. J. Endocrinology. — 2003. — Vol. 148. — P. 245–251.

27. *Herrmann M.A., Hay I.D., Bartelt D.H. Jr. et al.* Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88. — P. 1596–1604.

28. *Heufelder A.E.* Pathogenesesis of Ophthalmopathy in Autoimmune Thyroid Disease // Rev. Endocr. Metab. Disorders. — 2000. — Vol. 1. — P. 87–95.

29. Indicators for assessing Iodine Deficiency Disorders and their control through salt iodization. WHO/NUT/94/6. — World Health Organization, Geneva, 1994.

30. *Jacob P., Bogdanova T.I., Buglova E. et al.* Thyroid cancer risk in areas of Ukraine and Belarus affected by the Chernobyl accident // Radiat. Res. — 2006. — Vol. 165. — № 1.

31. *Jacob P., Bogdanova T.I., Buglova E. et al.* Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident // J. Radiol. Prot. — 2006. — Vol. 26. № 1. P. 51–67.

32. *Janssen O.E, Mehlmauer N., Hahn S., Gartner R.* High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome // Eur. J. Endocrinology. — 2004. — Vol. 150. — P. 363–369.

33. *Kawai K., Tamai H., Mori T.* Thyroid Histology of Hyperthyroid Graves' Disease with Undetectable Thyrotropin Receptor Antibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1993. — Vol. 773. — P. 716–719.

34. *Kebebew E., Greenspan F.S., Clark O.H. et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors // Cancer. — 2005. — Vol. 103. — № 7. — P. 1330–1335.

35. *Kemp E.H., Metcalfe R.A., Smith K.A. et al.* Detection and localization of chemokine gene expression in autoimmune thyroid disease // Clinic. Endocrinology. — 2003. — Vol. 59. — P. 207–213.

36. *Kendall P.-Taylor.* Autoimmune endocrine disease. — 1995. — 202 p.

37. *Krassas G.E.* Treatment of juvenile Graves' disease and its ophthalmic ccomplication: the «European way» // Eur. J. Endocrinology. — 2004. — Vol. 150. —P. 407–414.

38. *Latrofa F., Chazenbalk G.D., Pichurin P. et al.* Affinity-Enrichment of Thyrotropin Receptor Autoantibodies from Graves' Patients and Normal Individuals Provides Insight into Their Properties and Possible Origin from Natural Antibodies // J. Clinic. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89(9). — P. 4734–4745.

39. *Lisi V.A.* The pathology of autoimmune thyroid disease: a review // Thyroid. — 1994. — Vol. 4. — № 3. — P. 333–339.

40. *Loh K.C., Greenspan F.S., Gee L. et al.* Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — № 11. — P. 3553–3562.

41. *Mourits M.* Management of Graves' ophthalmopathy // Amsterdam: Rodopi, 1990. — 108 p.

42. *Muller A., Drexhage H.A., Berghout A.* Postpartum Thyroiditis and Autoimmune Thyroiditis in Nadir R.F., M.W. Szkudlinski. Minireview: Structural and Functional Eution of the Thyrotropin Receptor // Endocrinology. — 2004. — Vol. 145. — № 9. — P. 4048–4057.

43. *Nagataki S.* The concept of Hashimoto disease // Nagataki S., Mori T., Torizuka K. 80 years of Hashimoto Disease. — Excerpta Medica. — 1993. — P. 539–545.

44. *Okamura K., Sato K., Fujishima M.* Reversible or irreversible thyroid dysfunction in Hashimoto thyroiditis // Nagataki S., Mori T., Torizuka K. 80 years of Hashimoto Disease. — Excerpta Medica. — 1993. — P. 149–154.

45. *Ortiz S., Rodriguez J.M., Soria T. et al.* Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathological and prognostic study // Otolaryngol. Head Neck Surg. — 2001. — Vol. 124. — № 3. — P. 261–265.

46. *Panzer C., Robert Beazley, Braverman L.* Rapid Preoperative Preparation for Severe Hyperthyroid Graves' Disease // J. Clinic. Endocrinol. Metabolism. — 2004. — Vol. 89. — № 5. — P. 2142–2144.

47. *Prummel M.F., Strieder T., Wiersinga W.M.* The environment and autoimmune thyroid diseases // Eur. J. Endocrinology. — 2004. — Vol. 150. — P. 605–618.

48. Women of Childbearing Age: Recent Insights and Consequences for Antenatal and Postnatal Care // Endocrine Reviews. — 2001. — Vol. 22. — № 5. — P. 605–630.

49. *Shaha A.R.* Thyroid cancer: extent of thyroidectomy // Cancer Control. — 2000. — Vol. 7. № 3. — P. 240–245.

50. *Schlumberger M., Tubiana M., Chanson P., Schaison G.* Cancer of the endocrine glands // Clinical Oncology: a multidisciplinary approach for physicians and students / P. Rubin (ed.). — 8th ed. — N—N: W.B. Saunders Company, 2001. — P. 648–660.

51. *Strieder Th.G.A., Prummel M.F., Tijssen J.G.P. et al.* Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease // Clinic. Endocrinology. — 2003. — Vol. 59. — P. 396–401.

52. Textbook of Endocrine Surgery / Orlo Clark and Quan-Yang Duh (eds). — New York: W.B. Saunders Company, 1997. — 688 p.

53. *Vaidya B., Pearce S.* The emerging role of the CTLA-4 gene in autoimmune endocrinopathies // Eur. J. Endocrinology. — 2004. — Vol. 150. — P. 619–626.

54. *Weetman A.P.* Autoimmune thyroid disease: propagation and progression // Eur. J. Endocrinology. — 2003. — Vol. 148. — P. 1–9.

55. *Yamashita H., Noguchi S., Murakami N. et al.* Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma // Cancer. — 1997. — Vol. 80. — № 12. — P. 2268–2272.

56. *Yasumoto K., Miyagi C., Nakashima T. et al.* Papillary and follicular thyroid carcinoma: the treatment results of 357 patients at the National

Kyushu Cancer Centre of Japan // J. Laryngol. Otol. 1996. Vol. 110. — № 7. — P. 657–662.

57. *Yutan E., Clark O.H.* Hurthle cell carcinoma // Curr. Treat. Options Oncol. — 2001. — Vol. 2. — № 4. — P. 331–335.

58. *Yamasaki H., Takeda K., Nakauchi Y.* Hypothyroidism Preceding Hyperthyroidism in a Patient with Continuously Positive Thyroid Stimulating Antibody // Internal. Med. — 1995. — Vol. 34. — № 4. — P. 247–250.

59. *Zimmermann M.B., Molinari L., Spehl M. et al.* Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference Values for Sonographic Thyroid Volume in Iodine-Replete School-age Children // IDD Newsletter. — 2001. — Vol. 17. № 1. — P. 12.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

(Мохорт Т.В., Холодова Е.А.)

3.1. Гипопаратиреоз

Заболевание паращитовидных желез, обусловленное недостаточной продукцией паратирина или нарушением периферической чувствительности к паратирину, которое сопровождается гипокальциемией, нарушениями нервно-мышечной проводимости и приступами тонических судорог.

Этиология. Выделяют приобретенный и генетически обусловленный гипопаратиреоз. Причиной приобретенного гипопаратиреоза могут быть хирургическое вмешательство на щитовидной железе с повреждением или удалением паращитовидных желез (послеоперационный гипопаратиреоз) и их аутоиммунное поражение (чаще всего аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1). В этом случае возможно сочетание гипопаратиреоза с другими аутоиммунными заболеваниями (первичным гипотиреозом, первичной хронической недостаточностью коры надпочечников с развитием полиэндокринного аутоиммунного синдрома 1-го типа или других синдромов — семейной эндокринопатии в сочетании с кандидомикозом).

Гипопаратиреоз может развиваться вследствие воспалительного процесса в паращитовидных железах, кровоизлияния в результате травмы шеи, интоксикации (отравление свинцом, окисью углерода, спорыньей), D-гиповитаминоза, беременности и лактации, при нарушении всасывания кальция в кишечнике, врожденной гипоплазии паращитовидных желез, при действии ионизирующего излучения

(радиойодтерапия или лучевая терапия), поражении метастазами злокачественных опухолей, инфильтративных заболеваниях (гемохроматоз, амилоидоз, гранулематоз). Описана стойкая послеоперационная гипокальциемия у пациентов, прооперированных по поводу тяжелого гиперпаратиреоза с фиброзным остеитом (синдром «голодных костей»). Функциональный (преходящий) гипопаратиреоз развивается при гипомагнезиемии.

Генетически детерминированные формы гипопаратиреоза наследуются по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному принципу и могут быть ассоциированы с врожденными генетическими синдромами (например, Ди Джоржа, Кэнни—Каффи, Саньяд—Сакати, Бараката, Керна—Сайри и др.).

Патогенез обусловлен абсолютным или относительным дефицитом паратирина, в результате чего нарушается фосфорно-кальциевый метаболизм. При этом снижается всасывание кальция в кишечнике и уменьшается его мобилизация из костной ткани, что приводит к гипокальциемии главным образом за счет его ионизированной фракции. Одновременно наблюдается увеличение реабсорбции фосфора в проксимальных отделах почечных канальцев, в результате чего развивается гиперфосфатемия. Гипокальциемия ведет к повышению нервно-мышечной возбудимости и развитию типичного тетанического синдрома. Морфологически отмечаются атрофия и дистрофия в паратироцитах, иногда очаги воспаления, кровоизлияния. У больных гипопаратиреозом возможно развитие паратиреопривной кахексии, сопровождающейся атрофией мышц.

Выделяются следующие основные **этиопатогенетические формы гипопаратиреоза**: послеоперационная тетания; вторичная тетания при кровопотере, амилоидозе, алкалозе, гипоманезиемии, туберкулезе; идиопатический гипопаратиреоз, обусловленный врожденным отсутствием желез; псевдогипопаратиреоз на почве генетических дефектов.

Клиническая картина. Основное клиническое проявление гипопаратиреоза — тетанический синдром, обусловленный повышением возбудимости нервно-мышечного аппарата.

Ранние симптомы: похолодание конечностей, онемение, ощущение «ползания мурашек», холода или жара (парестезии), чувство спазма, особенно под влиянием провоцирующих факторов (инфекции, беременность, психическая травма, переохлаждение или перегревание, интоксикации), механических, звуковых и температурных раздражителей. Вслед за появлением предвестников развиваются болезненные тонические судороги в симметричных группах сгибательных мышц, в первую очередь в мышцах верхних конечностей (кисть акушера).

Развитие тетании в мышцах нижних конечностей сопровождается подгибанием пальцев к подошве (конская стопа), при этом наблюдается повышенный тонус мышц голени и бедра.

Нередко возникают судороги мышц лица, в результате лицо принимаст характерное выражение: рот имеет вид рыбьего (из-за судорог в губных мышцах); при поражении мышц, идущих к углу рта, возникаст сардоническая улыбка; распространение судорог на группу жевательных мышц приводит к судорожному сжатию челюстей (тризму). Во время приступа веки полуопущены, брови сдвинуты.

Реже наблюдаются судороги мышц туловища, грудобрюшной преграды. При распространении судорог на мышцы туловища из-за судорожного сокращения межреберных мышц и диафрагмы наблюдается нарушение дыхания с инспираторной одышкой. Распространение судорог на мышцы гортани может привести к ларингоспазму, что чаще встречается в детском возрасте. Изредка развиваются бронхоспазм, спазм сфинктеров мочевого пузыря, желудка, что проявляется болями в животе, затруднением глотания, рвотой. Вышеназванные симптомы классифицируют как периферические неврологические симптомы.

Степень выраженности клинических проявлений зависит от длительности и степени гипокальциемии.

При длительном и тяжелом гипопаратиреозе наступают изменения в центральной нервной системе (центральные неврологические симптомы, экстрапирамидные синдромы), которые характеризуются головной болью, депрессией, раздражительностью, хореиформными подергиваниями, повышением внутричерепного давления и отеком соска зрительного нерва, светобоязнью, эпилептиформными припадками, интракраниальными кальцификатами. Вегетативная нервная система у таких больных находится в состоянии повышенной возбудимости, что проявляется тахикардией, вазомоторными нарушениями, гиперсекрецией желудочного сока, гипермоторикой желудочно-кишечного тракта.

При хроническом течении гипопаратиреоза могут развиться характерные изменения эктодермальных тканей: шелушение или чешуйчатость кожи, ломкость волос и ногтей, алопеция, нарушение роста и размягчение зубов, гипоплазия эмали, нарушение дентинообразования и кальцификация мягких тканей. Типичны поражения глаз с развитием симметричных лентикулярных катаракт. Реже выявляются конъюнктивит, блефарит, кератит, косоглазие.

Длительное течение гипопаратиреоза сопровождается появлением кардиальных симптомов (гипотензия, брадикардия, аритмии, сердечная недостаточность) и характерных эклектрокардиографических на-

рушений (удлинение интервала *P—Q* при изоэлектрическом интервале *S—T*).

Диагностика. На повышенной возбудимости нервных стволов основан ряд нейромышечных симптомов, позволяющих выявить скрытые формы гипопаратиреоидной тетании.

Симптом Хвостека. Поколачивание пальцем или перкуссионным молоточком по месту выхода лицевого нерва около наружного слухового прохода вызывает сокращение лицевых мышц. Различаются 3 степени этого симптома: I степень — сокращаются все мышцы лица; II степень — сокращаются мышцы в области крыла носа и угла рта; III степень — сокращаются мышцы только угла рта.

Симптом Труссо. При накладывании жгута или резиновой манжеты для измерения артериального давления спустя 2—3 мин развивается типичная тетаническая контрактура в виде кисти акушера.

Симптом Шлезингера. При быстром пассивном сгибании ноги в тазобедренном суставе с выпрямленным коленным суставом появляется судорога в разгибательных мышцах бедра с резкой супинацией стопы.

Тяжесть гипопаратиреоза обычно соответствует степени гипокальциемии и определяется как легкая при содержании кальция в крови до 1,82—2,08 ммоль/л, как средняя — при 1,56—1,3 ммоль/л и тяжелая — при 1,56—1,82 ммоль/л.

Диагноз подтверждается уровнем паратироидного гормона.

Гиперфосфатемия (выше 2,26 ммоль/л), гипокальцийурия (менее 50 мг/сут) и снижение уровня метаболитов витамина D диагностического значения не имеют.

В план обследования, кроме тщательного сбора анамнеза, для проведения дифференциального диагноза включают: определение гликемии в момент приступа, функционального состояния почек, активности амилазы крови, уровня магния в сыворотке; определение активности щелочной фосфатазы, сцинтиграфию скелета, костную биопсию; генетическое консультирование.

Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, сопровождающимися судорожным синдромом (гипогликемическая реакция; патология центральной нервной системы (в том числе эпилепсия); почечная недостаточность; алиментарная дистрофия с гипопротеинемией; алкоголизм; дыхательный гипервентиляционный алкалоз; отравления свинцом, стрихнином, окисью углерода; столбняк, бешенство и др.) на основании указанных выше диагностических критериев.

Прежде всего следует убедиться в наличии стойкой истинной гипокальциемии, так как острая транзиторная гипокальциемия может служить проявлением различных тяжелых остро протекающих заболеваний.

Лечение. Во время острого приступа внутривенно вводятся 10–50 мл 10% раствора глюконата кальция. Можно вводить препараты кальцитриола в дозе 1 мкг внутривенно. Показано назначение седативных и спазмолитических препаратов (фенобарбитал, но-шпа, папаверин и т.п.).

Лечебные мероприятия, направленные на предупреждение тетанических судорог, включают соответствующую диету, а также адекватную постоянную патогенетическую терапию.

В пищевой рацион должны быть включены продукты, богатые кальцием и бедные фосфором. Необходимы продукты, содержащие достаточное количество витамина D (эргокальциферол). Это печень рыбы, яичные желтки, цветная капуста, шиповник и т.п. Ограничить поступление фосфора в организм сложно, так как он содержится в больших количествах в жизненно необходимых продуктах (мясо, рыба, сыр, молоко, яичные желтки, картофель). Однако этой цели можно достичь назначением гидроокиси алюминия, которая преобразуется в нерастворимый сульфат алюминия и тем самым препятствует всасыванию фосфора. Рекомендуемое потребление элементарного кальция с рационом питания – 2–3 г/сут.

Широко используются соли кальция: хлорид, карбонат, глюконат, лактат (табл. 3.1).

Таблица 3.1

Содержание элементарного кальция в некоторых солях кальция и биоусвояемость препаратов кальция

Соль	Содержание элементарного кальция, мг/ 1000 мг/соли кальция, мг/1000 г/соли
Глицерофосфат	191
Глюконат	90
Карбонат	400
Хлорид	270
Лактат	130
Цитрат	211

Для предупреждения тетанических приступов могут быть использованы кальцитриол ($1,25(OH)_2D_3$), холекальциферол, эргокальциферол или дигидротахистерол – синтетический аналог $1,25(OH)_2D_3$ (тахистин). Эти препараты стимулируют всасывание кальция в кишечнике, мобилизацию его из костей, что ведет к стабилизации содержания кальция в крови. Наиболее рекомендуемый препарат витамина D — это

дигидротахистерол. Рекомендуемая средняя доза составляет 15–45 капель в сутки (1 мл препарата содержит 1 мг действующего вещества). Возможно использование комбинированных препаратов, содержащих холекальциферол 400 МЕ (10 мкг) и кальций карбонат (Кальций-$Д_3$ Никомед Форте) или кальция цитрат (Кальцемин Адванс).

Два средства — витамин D или его метаболиты и кальций — можно варьировать независимо друг от друга. Большие дозы витамина D или его метаболитов повышают эффективность всасывания кальция в кишечнике; большее потребление кальция создает возможность адекватного его усвоения даже при низкой эффективности кишечного всасывания. В случае возникновения гиперкальциемии в процессе лечения хронической гипокальциемии отмена пероральных кальциевых добавок приводит к достаточному снижению уровня кальция уже в течение 24 ч, т.е. даже быстрее, чем отмена кальцитриола.

Большинство больных с гипопаратиреозом можно лечить высокими дозами витамина D в сочетании с ежедневным приемом внутрь 2–3 г кальция. Если гипокальциемия эпизодически сменяется гиперкальциемией, то использование кальцитриола вместо витамина D облегчает лечение.

Гипопаратиреоидная тетания сопровождается алкалозом, поэтому целесообразно назначение средств, способствующих сдвигу pH в кислую сторону.

В последние годы практикуется трансплантация паращитовидных желез.

Рекомендуемый уровень кальциемии — 2,0–2,5 ммоль/л.

Прогноз благоприятный при адекватной терапии.

3.2. Гиперпаратиреоз

Заболевание, обусловленное избыточной секрецией паратгормона (паратирина) и сопровождающееся комплексными нарушениями метаболизма кальция и фосфора, длительной гиперкальциемией, кальцийурией и системными остеопатиями.

Этиология. Выделяют первичный, вторичный и третичный гиперпаратиреоз. Первичный гиперпаратиреоз (ПГ) чаще всего является результатом избыточной продукции паратгормона (ПТГ) моноклональной аденомой (одиночная или множественные, обнаруживаются в 85% случаев); в 15–20% случаев заболевание обусловлено гиперплазией главных и светлых клеток паращитовидных желез; менее чем у 1% больных ПГ обнаруживается рак паращитовидных желез.

ПГ, обусловленный гиперплазией или новообразованиями паращитовидных желез, может быть спорадическим и семейным (с аутосомно-доминантным типом наследования). Наследственный ПГ — один из компонентов синдромов множественной эндокринной неоплазии (МЭН 1 и МЭН 2).

ПГ встречается с частотой 1:1000 в год среди мужчин старше 60 лет и 2:1000 среди женщин того же возраста.

Вторичный гиперпаратиреоз — адаптационный синдром, развивающийся на фоне длительной гипокальциемии и дефицита почечной продукции 1,25-дигидроксивитамина D при заболеваниях почек, сопровождающихся почечной недостаточностью, компенсаторной гиперплазией и гиперфункцией паращитовидных желез.

Третичный гиперпаратиреоз характеризуется автономной продукцией ПТГ и формированием опухоли (также моноклональной) паращитовидной железы (желез) за счет гиперпластических процессов при длительном течении вторичного гиперпаратиреоза.

Патогенез гиперпаратиреоза связан с гиперпродукцией ПТГ в паращитовидных железах. Избыточная концентрация ПТГ приводит к гиперкальциемии и гипофосфатемии, с формированием различных патологических признаков гиперкальциемии — рецидивирующего нефролитиаза, пептических язв, психических отклонений и чрезмерной резорбции костной ткани.

ПТГ способствует мобилизации из костной ткани фосфора и кальция, что вызывает размягчение и изменение костной структуры с развитием кистозно-фиброзных изменений. Это приводит к переломам, неадекватной консолидации переломов, остеомаляции.

В почках ПТГ увеличивает абсорбцию кальция в канальцах и подавляет реабсорбцию фосфора, что сопровождается выраженной фосфатурией.

Перечисленные влияния ПТГ приводят к развитию гиперкальциемии, которая способствует снижению нервно-мышечной проводимости и появлению мышечной гипотонии, развитию нефрокальциноза или камнеобразованию (в почках образуются оксалатные либо фосфатные камни).

Кроме того, гиперкальциемия угнетает действие антидиуретического гормона, что сопровождается полиурией и вторичной полидипсией.

В ходе морфологического исследования при гиперпаратиреозе чаще всего выявляются солитарные либо множественные моноклональные аденомы паращитовидных желез, растущие из эпителиальных клеток.

Макроскопически аденоматозные железы обычно представляют собой гладкие, овальные, темно-бурые образования. Выявляется разраста-

ние эпителиальных желез (светлых и главных), множественность ядер, нарушение стромы. Реже гиперпаратиреоз бывает следствием гиперплазии всех четырех паращитовидных желез. При этом железы сохраняют дольчатую структуру и состоят главным образом из светлых клеток.

По этиопатогенетическому принципу выделяются висцеропатическая, костная и смешанная формы первичного гиперпаратиреоза, почечная и кишечная формы при вторичном поражении.

Клиническая картина. У не менее 50% больных с гиперпаратиреозом заболевание протекает бессимптомно. Специфические признаки и симптомы гиперпаратиреоза проявляются главным образом со стороны почек и скелета.

Ранние симптомы: мышечная слабость, утомляемость, рассеянные боли в костях (особенно в стопах), расшатывание и выпадение здоровых на вид зубов, гиперэкстензия пальцев рук и кистей. Одновременно появляется полиурия с низкой относительной плотностью мочи и полидипсия. К ранним симптомам гиперпаратиреоза, как правило, относится развитие в лицевом черепе характерных кист — эпулидов.

В стадии развернутой клинической симптоматики больные приобретают характерную внешность: они истощены, кожа землисто-серого цвета, выражение лица страдальческое. Вследствие декальцинации скелета отмечается деформация тел позвонков, конечностей. Больные становятся ниже ростом, нарушается походка (становится утиной, раскачивающейся). Выражена мышечная слабость, появляются ноющие боли в костях.

Костная форма ПГ характеризуется развитием кистозно-фиброзного остеита (морфологически это поражение характеризуется уменьшением числа трабекул, скоплением гигантских многоядерных остеокластов на трубчатых участках костной поверхности (лакуны Хаушипа) и замещением нормальных элементов кости и костного мозга фиброзной тканью) или диффузным остеопорозом или остеопенией (гистоморфометрически — нарушения костного ремоделирования с преобладанием разрушения костной ткани). Развитие кист и остеопороза вызывает деформацию костей, увеличивает риск травматических и патологических переломов. Переломы эти, как правило, малоболезненные, безоскольчатые, с ровной линией надлома, сращение костей замедлено.

К другим костным изменениям относятся резорбция утолщений пальцевых фаланг и изменение очертаний костей пальцев на рентгенограмме (субпериостальная резорбция). Рентгенологически выявляется системный остеопороз, сопровождающийся снижением высоты тел позвонков, появляются очаги субпериостальной резорбции фаланг

кистей. В своде черепа видны мелкие «дырчатые» повреждения по типу «соли с перцем» или «проса».

Рентгенологически кроме остеопороза выявляются истончение кортикального слоя трубчатых костей, разнокалиберные кисты, волокнистость структуры трубчатых костей, расширение костно-мозгового канала (кистозная форма). Иногда наблюдается сужение костно-мозгового канала (педжетоидная форма). Достаточно часто встречаются хондрокальциноз и псевдоподагра.

Характерные проявления гиперпаратиреоза — рецидивирующий нефролитиаз или нефрокальциноз (паратиреоидная нефропатия). Почечные камни обычно состоят из оксалата или из фосфата кальция. Повторное камнеобразование или формирование множественных, крупных, коралловидных камней может приводить к обструкции мочевыводящих путей, нарушать функцию почек, что влечет за собой развитие пиелотубулярных, пиелолимфатических рефлюксов, присоединение инфекции и развитие пиелонефрита. Воспалительный процесс усугубляет почечную недостаточность на фоне гидронефротической трансформации почки.

Нефрокальциноз также снижает почечную функцию и вызывает задержку фосфата.

Важный клинический признак — полиурия.

Возможны патологические изменения центральной нервной системы, периферических нервов, мышц, желудочно-кишечного тракта и суставов.

Симптомы со стороны центральной нервной системы варьируют от легких нарушений до тяжелых психических расстройств, заторможенности или комы. Нарушения психики сводятся чаще всего к повышенной утомляемости, снижению памяти, депрессии, чувству страха. Реже у таких больных отмечается повышение возбудимости, возникают зрительные галлюцинации, плаксивость, нарушение сна.

Нервно-мышечные проявления включают выраженную слабость проксимальной мускулатуры, быструю утомляемость и атрофию мышц с полной регрессией этих симптомов после хирургической ликвидации гиперпаратиреоза. Кроме того, неврологические изменения проявляются болями, парезами, симптомами радикулита и нарушениями функции тазовых органов при компрессии позвоночника.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта выражены неотчетливо и включают неопределенные жалобы на боли в животе, нарушения функции желудка (гиперацидность) и поджелудочной железы с развитием панкреатита, язвами двенадцатиперстной кишки различной локализации. У больных с гиперпаратиреозом, который

является частью синдрома МЭН-1, дуоденальные язвы связаны с сопутствующими опухолями поджелудочной железы, секретирующими избыточные количества гастрина (синдром Золлингера—Эллисона). Изменения печени характеризуются ее увеличением, гипербилирубинемией и повышением активности трансаминаз. Возможно развитие желчнокаменной болезни и механической желтухи.

Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются брадикардия, глухость сердечных тонов. Из-за развития кальциноза коронарных артерий возможны приступы стенокардических болей. Часто наблюдается стойкая артериальная гипертензия.

При пальпации шеи аденома паращитовидных желез, как правило, не определяется. Однако при больших размерах аденомы ее удается пропальпировать.

В 90% случаев гиперпаратиреоидные аденомы локализуются в области верхних паращитовидных желез и имеют тугоэластическую консистенцию.

Течение заболевания хроническое, медленно прогрессирующее. Иногда ПГ может проявляться остро (при воздействии неблагоприятных факторов, например инфекций, стрессов, физического перенапряжения) в виде гиперпаратиреоидного криза (комы). Клинически это состояние проявляется тошнотой, рвотой, адинамией, анорексией, болями в животе, обезвоживанием, повышением температуры тела, олиго- или анурией, сердцебиением. Появляются психоневрологические расстройства в виде спутанности сознания, переходящего в сопор или психомоторное возбуждение. В развернутой стадии криза развивается острая легочно-сердечная недостаточность, сопровождающаяся цианозом и коллапсом.

Диагностика. Основной и наиболее постоянный симптом ПГ — это гиперкальциемия. При незначительном либо эпизодическом повышении уровня общего кальция выше нормы необходимо определить концентрацию ионизированного кальция. Состояние, при котором концентрация свободного кальция в сыворотке крови соответствует норме, называется нормокальциемическим гиперпаратиреозом. Причинами его могут быть следующие состояния:

- почечная недостаточность (нарушение канальцевой реабсорбции кальция);
- нарушение всасывания кальция в кишечнике;
- авитаминоз D.

Для дифференциальной диагностики гиперпаратиреоза с авитаминозом D от изолированного авитаминоза D проводится пробное лечение витамином D. На фоне заместительной терапии витамином D

у больных с гиперпаратиреозом возникает гиперкальциемия, а у больных с изолированным авитаминозом D восстанавливается нормокальциемия.

Преходящая нормокальциемия встречается на ранних стадиях ПГ.

В тех случаях, когда состояние больного требует быстрого и определенного диагноза, целесообразно определить содержание кальция в крови после еды (гиперкальциемию после еды обнаруживают у некоторых больных в отсутствие гиперкальциемии натощак). Для подтверждения диагноза гиперпаратиреоза у больных с рецидивирующей мочекаменной болезнью и нормокальциемией натощак проводится провокационная проба с тиазидными диуретиками. Их назначают на 1–2 недели. У больных без гиперпаратиреоза уровень кальция повышается умеренно (до верхней границы нормы). Поскольку регуляция кальция у данных пациентов сохранена, уровень кальция возвращается к исходному во время приема препаратов обычно к концу 1-й недели. У больных ПГ уровень кальция повышается значительно и нормализуется только через несколько суток после отмены препаратов.

Определение уровня ПТГ в сыворотке крови проводится методом радиоиммунного или иммуноферментного анализа. Более точен иммунорадиометрический метод с использованием двух антител (к N- и С-концевым фрагментам ПТГ), что позволяет измерить концентрацию ПТГ 1–84 и избежать перекрестного реагирования с паратиринподобными пептидами.

При гиперпаратиреозе часто наблюдается гиперкальциурия. Однако на самом деле ПТГ снижает клиренс кальция, и его суточная экскреция с мочой оказывается ниже, чем у больных с той же степенью гиперкальциемии, но вызванной другими причинами. При ПГ экскреция кальция коррелирует с повышением уровня оксипролина в моче.

Уровень фосфата в сыворотке обычно снижен, но может быть и нормальным, особенно при развитии почечной недостаточности. Гипофосфатемия, обусловленная снижением порога канальцевой реабсорбции фосфата, обнаруживается примерно у половины больных.

Гипофосфатемия — менее значимый диагностический критерий, чем гиперкальциемия, так как уровень фосфата зависит от его алиментарного потребления и, кроме того, низкое содержание фосфата в сыворотке может быть обусловлено тяжелой гиперкальциемией любого генеза.

Содержание магния в сыворотке имеет тенденцию к снижению, уровень хлорида и цитрата часто повышен, а бикарбоната снижен. Сочетание повышенной концентрации хлорида с низким уровнем фосфата (что отражает соответственно ацидоз и потерю фосфата с мочой) может

быть диагностическим признаком. В связи со снижением канальцевой экскреции бикарбоната под действием ПТГ у 60–70% больных ПГ отмечается увеличение соотношения хлорид/фосфат в сыворотке крови.

При значительных костных поражениях в крови возрастает содержание щелочной фосфатазы (костного происхождения), а в моче — гидроксипролина. Поражение почек может проявляться снижением их способности концентрировать мочу, специфическими канальцевыми нарушениями (такими как канальцевый ацидоз) или явной почечной недостаточностью с азотемией.

Поражение почек может проявляться снижением их способности концентрировать мочу (полиурия и изогипостнеурия), специфическими канальцевыми нарушениями (такими как канальцевый ацидоз) или явной почечной недостаточностью с азотемией.

Повышается уровень остеокальцина в крови, что отражает активность костного метаболизма.

Диагностическую ценность имеет определение нефрогенного циклического АМФ в плазме и моче. Применяемость теста ограничивает недостаточная специфичность теста (при опухолевой гиперкальциемии уровень нефрогенного циклического АМФ повышен, как и при ПГ).

Комплексное обследование больного гиперкальциемией должно включать ультрасонографическое или компьтерно-томографическое или магнитно-резонансно-томографическое исследование шеи, субтракционную сцинтиграфию паращитовидных желез с использованием (*Sestamibi* меченный технецием-99m), рентгенологические исследования скелета (череп, кисти рук и другие локализация по показаниям), костную рентгеновскую двухэнергетическую денситометрию.

Дифференциальная диагностика проводится с первичной патологией скелета, а также заболеваниями, сопровождающимися гиперкальциемией.

Для дифференциации гиперкальциемии при ПГ от повышения уровня кальция вследствие саркоидоза, множественной миеломы, интоксикации витамином D и некоторых злокачественных процессов с метастазами в кости целесообразно оценивать реакцию кальция сыворотки на введение глюкокортикоидов (введение гидрокортизона в дозе 100 мг/сут в течение 10 дней часто приводит к снижению уровня кальция в сыворотке в отличие от ПГ).

Дифференциальную диагностику основного синдрома ПГ — гиперкальциемических состояний — лучше всего обеспечивают клинические критерии с учетом наличия или отсутствия симптомов, а также длительности заболевания. У 90% больных с бессимптомной гиперкальциемией выявляется ПГ.

Если гиперкальциемия обусловлена раком, то, как правило, имеется онкологическая симптоматика. Все другие причины, кроме гиперпаратиреоза и рака, определяют не более 10% случаев гиперкальциемии, причем некоторые непаратиреоидные причины имеют специфические проявления, например почечная недостаточность, признаки и симптомы которой выявляются уже при первом обычном лабораторном исследовании. Тщательный опрос относительно особенностей диеты и принимаемых лекарств часто позволяет с легкостью выявить интоксикацию витаминами D или A или прием тиазидов.

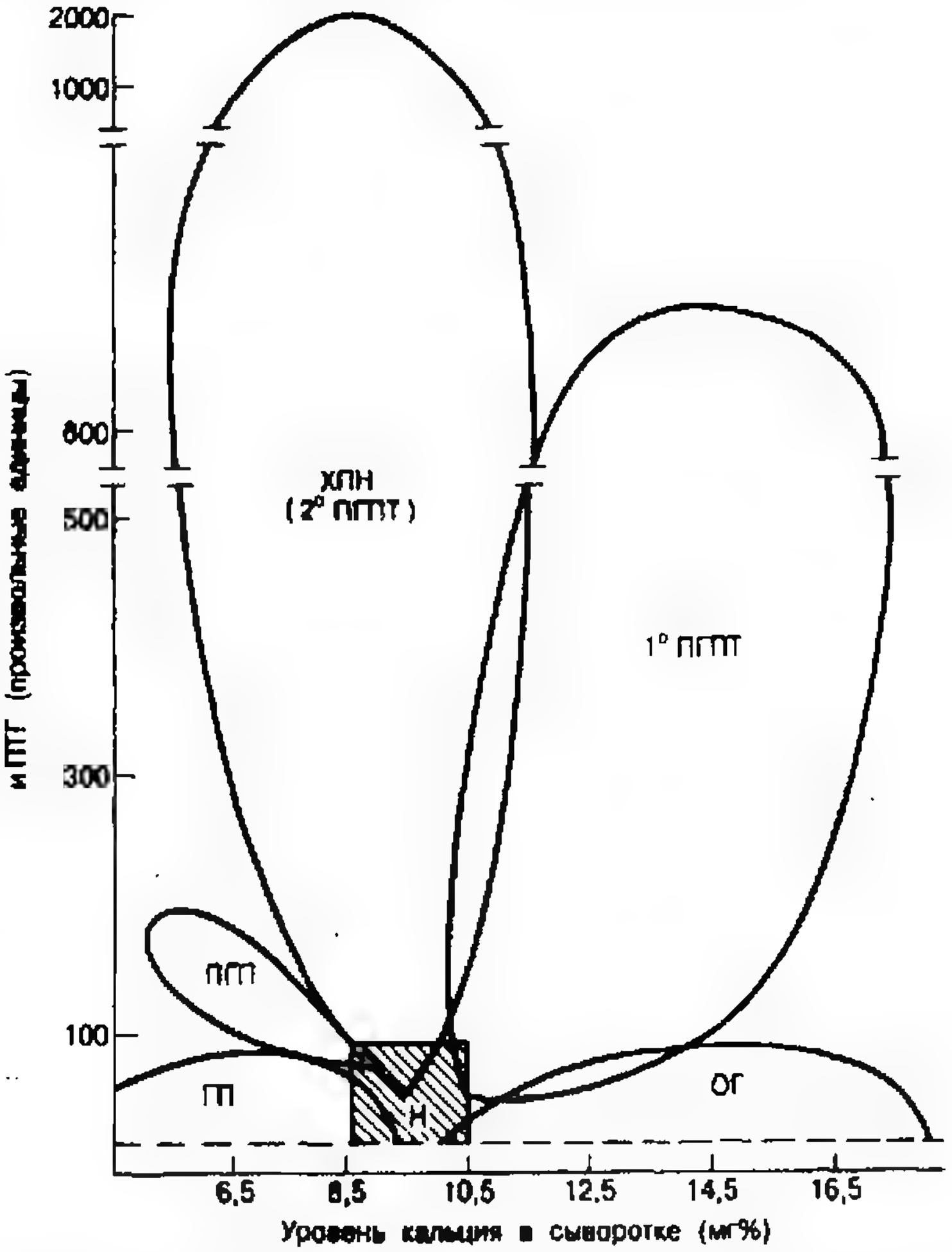


Рис. 3.1. Схематическое изображение результатов одновременного определения уровня паратирина (ПТГ) и кальция в сыворотке у здоровых людей (Н), больных с опухолевой гиперкальциемией (ОГ), гипопаратиреозом (ГП), псевдогипопаратиреозом (ПГП), хронической почечной недостаточностью и вторичным гиперпаратиреозом (ХПН) и первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ) (по Харрисон Т.Р., 1997)

Как показано на рис. 3.1, результаты определения ПТГ в клинике легче всего интерпретировать с помощью сопоставления результатов с уровнем кальция [(иПТГ) • (Ca^{2+})], помещая на графике уровни иПТГ против одновременно фиксируемой концентрации кальция с последующим сравнением индивидуальных результатов теста.

Лечение. Комплексное лечение ПГ включает консервативное и хирургическое лечение. Консервативное лечение направлено на снижение гиперкальциемии и устранение клинических признаков скелетных или органных нарушений.

При тяжелой и симптоматической гиперкальциемии уровень кальция необходимо снизить. У большинства больных концентрацию кальция в сыворотке можно снизить на 3–9 мг/100 мл (30–90 мг/л) за 24–48 ч, что достаточно для ликвидации острых симптомов, предотвращения летального исхода от гиперкальциемического криза и выигрыша времени для проведения диагностических мероприятий. Однако постоянное медикаментозное лечение при гиперкальциемии обычно малоэффективно, так как имеющиеся средства токсичны, если только не излечено основное заболевание.

Гидратация, повышенный прием солей, легкий и форсированный диурез направлены на восстановление нормального объема внеклеточной жидкости и увеличение экскреции кальция с мочой, что особенно четко проявляется при усилении экскреции с мочой натрия. Для этой цели рекомендуется использовать солевой раствор (до 3 л или 900 мэкв натрия) и обычные дозы фуросемида или этакриновой кислоты для ингибирования канальцевой реабсорбции кальция (если только диуретики не будут вызывать обезвоживание). Сочетание приема жидкости (внутрь), натрия и фуросемида или этакриновой кислоты можно рекомендовать и для длительного амбулаторного лечения, используя при необходимости таблетки хлорида натрия. Необходимо контролировать концентрации калия и магния при длительном лечении и не допускать их снижения; потенциальное осложнение такой терапии — кальциевые камни в почках.

Пликамицин [митрамицин (*Mithramycin*)] снижает уровень кальциемии, ингибируя резорбцию костей (вводится внутривенно по 25 мкг/кг массы тела в сутки или по 10 мкг/кг 1 и 2 раза в неделю). Побочные эффекты включают тромбоцитопению, некроз клеток печени с повышением уровней лактатдегидрогеназы и аспартатаминотрансферазы, снижение содержания факторов свертывания крови, азотемию, протеинурию и гипокальциемию. Возможно развитие гипофосфатемии и гипокалиемии, а также тошноты, рвоты, стоматита и отека лица. Токсичность редко проявляется при использовании одной или

двух доз вещества, и ее можно свести к минимуму, вводя по одной дозе только при рецидиве гиперкальциемии.

Глюкокортикоиды (40–200 мг преднизона в сутки) повышают экскрецию кальция с мочой и снижают его всасывание в кишечнике, но обусловливают также отрицательный баланс кальция в скелете. У здоровых лиц и больных с ПГ концентрация кальция в сыворотке под влиянием глюкокортикоидов не изменяется. Однако при гиперкальциемии, связанной с некоторыми остеолитическими злокачественными процессами, интоксикацией витамином D или повышенной чувствительностью к нему при саркоидозе, глюкокортикостероиды снижают гиперкальциемию.

Методы выбора коррекции гиперкальциемии при почечной недостаточности — гемодиализ или перитонеальный диализ с безкальциевыми диализатами (при проведении перитонеального диализа можно за 24–48 ч удалить 500 - 2000 мг кальция (12,5–50 ммоль) и снизить его концентрацию в сыворотке на 0,75–3 ммоль/л). Поскольку при процедуре диализа теряется большое количество фосфата, что усугубляет гиперкальциемию и диктует необходимость мониторинга фосфата в сыворотке и добавление его к диете и/или к диализатам.

Кальцитонин лосося эффективен при внутривенном, внутримышечном и подкожном введении в дозах 25–50 ЕД каждые 6–8 ч. Эффект кальцитонина наступает через несколько минут после внутривенного введения (снижается поступление в кровь кальция, фосфата и гидроксипролина из костей, увеличивается почечный клиренс кальция и фосфата). Использование кальцитонина наиболее эффективно у больных с гиперкальциемией, обусловленной иммобилизацией, тиреотоксикозом или интоксикацией витамином D (высокая скорость кругооборота костной ткани), а не при ПГ или опухолевой гиперкальциемии. Эффективность кальцитонина лимитирована 24–48 ч и обусловлена резистетностью к нему, поэтому в комплексную терапию включают бифосфонаты. Препаратом выбора служит памидронат по 60–90 мг внутривенно.

При ПГ и других формах гиперкальциемии наблюдается гипофосфатемия, что приводит к усугублению гиперкальциемии. Как правило, используют по 1–1,5 г фосфатного фосфора орально в сутки в течение нескольких дней. Принято считать, что если при фосфатной терапии уровень фосфора не повышается сверх нормальных значений, явления токсичности не возникают. В экстренных случаях используют внутривенное введение фосфатного фосфора в дозе 1500 мг или более, что за 6–8 ч приводит к быстрому снижению содержания кальция в сыворотке, однако есть риск гипокальциемии.

Наиболее эффективный метод лечения ПГ удаление аденомы или гиперплазированных паращитовидных желез. Показания для хирургического лечения при отсутствии доказанной аденомы паращитовидной железы включают:

- гиперкальциемию с уровнем сывороточного кальция более 10 мг/г выше верхней границы нормальных значений;
- наличие нефролитиаза или характерных для ПГ костных изменений, в том числе остеопороза (Т-шкала <—2);
- наличие в анамнезе эпизода гиперкальциемии до угрожающих жизни концентраций;
- гиперкальцийурия более 400 мг за 24 ч;
- возраст менее 50 лет.

Осторожность в рекомендации паратиреоидэктомии обусловлена сохранением остеопении и ее возрастной прогрессией. В случае отказа от операции необходимо систематически с интервалами в 6—12 месяцев определять у больного массу костной ткани, функциональное состояние почек и уровня кальциемии.

Визуальный осмотр околощитовидных желез должен выполнять опытный хирург с помощью опытного патолога. Окончательное решение относительно объема операции принимается только в ее процессе, поскольку возможно поражение нескольких желез. В случае выявления гиперплазии паращитовидных желез необходимо обследовать все околощитовидные железы.

Объем хирургического вмешательства может включать тотальную паратиреоидэктомию без аутотрансплантации; тотальную паратиреоидэктомию с аутотрансплантацией тканевого фрагмента паращитовидной железы под кожу предплечья или субтотальную паратиреоидэктомию.

Как правило, рекомендуют полностью удалять три железы и частично резецировать четвертую. При отсутствии патологии в железах, располагающихся на обычном месте, необходимо продолжить обследование шейных тканей, так как описаны случаи наличия пяти или шести околощитовидных желез, а также аптипичной локализации аденом.

Риски хирургического лечения связаны с отсутствием эффекта операции, ранним рецидивом иди развитием гипопаратиреоза.

После успешной операции уровень кальция в сыворотке снижается уже в первые 24 ч. Обычно в течение 2—3 дней, пока оставшиеся околощитовидные железы не восстановят свою активность, он находится на нижней границе нормы. При наличии кистозного остеита или повреждений нормальных околощитовидных желез при опера-

ции возможна тяжелая послеоперационная гипокальциемия, требующая коррекции. Несмотря на наличие гипокальциемии, большинство больных не нуждаются в парентеральной терапии и не предъявляют серьезных жалоб.

В последние годы используется абляция паращитовидных желез инъекциями этанола, что возможно при сонографической визуализации аденомы после пункционной аспирационной биопсии, исключающей неопластический процесс.

Принципы лечения вторичного гиперпаратиреоза основаны на коррекции гиперфосфатемии, использовании препаратов витамина D_3 и его аналогов (негиперкальциемический аналог активного витамина D_3 — парикальцитол), паратиреоидэктомии, кальцимиметиков (Синакальцет (Cinacalcet – Mimpara, противопоказано при ПТГ <100 пг/мл) и бисфосфонатов при наличии остеопороза).

Для коррекции гиперфосфатемии рекомендуется:

1) гипофосфатная диета;
2) применение фосфат-биндеров:
   а) кальций-содержащие — кальция карбонат (ацетат) внутрь в среднем 2–3 г/сут в 3 приема перед едой (максимальная доза — 10 г/сут) с учетом необходимости отмены при уровне кальция > 2,54 ммоль/л и/или ПТГ < 150 пг/мл;
   б) не содержащие кальций — Севеламера гидрохлорид (Renagel) или Лантана карбонат (Fozrenol);
3) повышение эффективности диализа.

Препараты витамина D_3 (кальцитриол, альфакальцидол) назначаются с целью заместительной терапии для профилактики вторичного гиперпаратиреоза при нарушении функции почек и в качестве супрессивной терапии при ПТГ > 300 пг/мл в дозах 0,5–7,0 мкг/сут внутрь или 0,5–5,0 мкг/сут внутривенно. После достижения целевого уровня ПТГ 150–300 пг/мл доза кальцитриола снижается до минимальной, необходимой для поддержания «нормального уремического уровня ПТГ».

Показания для паратироидэктомии включают тяжелый гиперпаратиреоз (ПТГ > 800 нг/л) с гиперкальциемией и/или гиперфосфатемией, рефрактерной к медикаментозной терапии; патологическими переломами и/или спонтанными разрывами сухожилий; кальцифилаксией и персистирующей кальцификацией мягких тканей; размеры паращитовидных железы > 1 гр (> 0,5 $см^3$) при отсутствии подавления паратирина в течение 6–8 недель терапии кальцитриолом.

Прогноз при ПГ зависит от степени выраженности патологического процесса и сохранности функционального состояния скелета, почек и желудочно-кишечного тракта и адекватности хирургического лечения.

Литература

1. *Волгина Г.В.* Вторичный гиперпаратиреоз при хронической почечной недостаточности. Лечение активными метаболитами витамина D // Нефрология и диализ. — 2004. — Т. 6. — № 2. — С. 116–124.

2. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 634 с.

3. *Кэттайл В.М., Арки Р.А.* Патофизиология эндокринной системы / Пер. с англ. — М.: Невский диалект; БИНОМ, 2001. — 336 с.

4. *Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г.* Основы эндокринологии. — М.: Медицина, 2000. — 504 с.

5. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 2004. — 452 с.

6. *Хили П.М., Джекобсон Э.Дж.* Дифференциальный диагноз внутренних болезней: алгоритмический подход / Пер. с англ. — М.: БИНОМ, 2002. — 280 с.

7. Эндокринология / Пер. с англ.; Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.

8. *Arseculerame G., Evans A.T., Morley S.M.* Calciphylaxis — a topical overview // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. — 2006. — Vol. 20. — № 5. — P. 493–502.

9. *Giangrande A. et al.* Ultrasound-guided percutaneous fine-needle ethanol injection into parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism // Nephrol. Dial. Transplant. — 1992. — Vol. 7. — P. 412–421.

10. *Horl W.H.* The clinical consequences of secondary hyperparathyroidism: focus on clinical outcomes // Nephrol. Dial. Transplant. — 2004. — Vol. 19. — Suppl. 5. — P. 2–8.

11. *Joy M.S., Kshirsagar A.V., Franceschini N.* Calcimimetics and the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism // Ann. Pharmacother. — 2004. — Vol. 38. — № 11. — P. 1871–1880.

12. *Lim S., Gun N.T.* Secondary hyperparathyroidism and calcium phosphate control in a hemodialysis population // Acta Med. Indones. — 2007. — Vol. 39. — № 2. — P. 71–74.

13. National Kidney Foundation Dialysis Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) guidelines. — Available at: http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/index.htm

14. *Ogata H., Ito T., Kinugasa E.* Pathogenesis of adynamic bone disease. [Article in Japanese] // Clin. Calcium. — 2001. — Vol. 11. — № 8. — P. 999–1004.

15. *Okuno S., Inaba M., Kitatani K. et al.* Serum levels of C-terminal telopeptide of type I collagen: a useful new marker of cortical bone loss

in hemodialysis patients // Osteoporos Int. — 11 Aug. 2004 [Epub ahead of print].

16. *Parfitt A.M., Drezner M.K., Glorieux F.H. et al.* Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee // J. Bone Miner. Res. — 1987. — Vol. 2. — P. 595–610.

17. *Russell J. et al.* Interaction between calcium and 1,25 dihydroxyvitamin D_3 in the regulation of preproparathyroid hormone and vitamin D receptor mRNA in avian parathyroids // Endocrinology. — 1993. — Vol. 132. — P. 2639–2644.

18. *Silver J.* Regulation of parathyroid hormone synthesis and secretion // In: Disorders of Bone and Mineral Metabolism / F.L. Coe, M.J. Flavus (eds). — New York: Raven Press, 1992. — P. 83–106.

19. *Wei M., Taskapan H., Esbaei K. et al.* K/DOQI guideline requirements for calcium, phosphate, calcium phosphate product, and parathyroid hormone control in dialysis patients: can we achieve them? // Int. Urol. Nephrol. — 2006. — Vol. 38. — № 3–4. — P. 739–743.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

(Мохорт Т.В., Холодова Е.А., Забаровская З.В.)

4.1. Общие положения, классификация

Сахарный диабет (СД) — группа гетерогенных заболеваний, характеризующихся синдромом хронической гипергликемии, обусловленной абсолютным или относительным дефицитом инсулина с развитием дисфункций жизненно важных органов и систем.

По прогнозам ВОЗ, основанным на анализе динамики заболеваемости, к 2025 г. количество больных СД во всем мире превысит 300 млн человек. Прирост количества больных за период с 1980 по 1990 гг. составил 17%, а за последующие 10 лет — 60% соответственно.

Рост распространенности СД приводит к огромным экономическим затратам преимущественно за счет лечения осложнений, таких как инсульт, инфаркт миокарда, ампутации нижних конечностей вследствие диабетической нейро- и ангиопатии, слепоты и необходимости лазерной коагуляции сетчатки.

В настоящее время доказано, что экономически выгоднее предотвратить развитие осложнений, чем лечить их, что возможно только благодаря профилактическим мероприятиям по предупреждению развития клинической стадии, своевременной диагностике, адекватной терапии, а также обучению пациентов контролю за компенсацией СД.

С учетом этиопатогенетических особенностей развития СД была разработана классификация СД и других нарушений углеводного обмена, принятая ВОЗ в 1985 г. и модифицированная в 1999 г.

Классификация сахарного диабета и других категорий нарушений толерантности к глюкозе (ВОЗ, 1985)

А. Клинические классы

1. Сахарный диабет:

- инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗД);
- инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНЗД):
  - у лиц с нормальной массой тела;
  - у лиц с ожирением.
- сахарный диабет, связанный с недостаточностью питания;
- другие типы диабета, связанные с определенными состояниями и синдромами:
  - заболевания поджелудочной железы;
  - эндокринные заболевания;
  - состояния, вызванные приемом лекарственных препаратов или воздействием химических веществ;
  - аномалии инсулина или его рецепторов;
  - определенные генетические синдромы;
  - смешанные состояния.

2. Нарушенная толерантность к глюкозе:

- у лиц с нормальной массой тела;
- у лиц с ожирением;
- связанная с определенными состояниями и синдромами.

3. Сахарный диабет беременных.

Б. Классы статистического риска (лица с нормальной толерантностью к глюкозе, но со значительно повышенным риском развития СД:

- предшествовавшие нарушения толерантности к глюкозе;
- потенциальные нарушения толерантности к глюкозе.

Классификация нарушений гликемии (ВОЗ, 1999)

1. Сахарный диабет 1-го типа:

- аутоиммунный;
- идиопатический.

2. Сахарный диабет 2-го типа.

3. Другие специфические виды диабета:

- генетические дефекты функции β-клеток;
- генетические дефекты в действии инсулина;
- болезни экзокринной части поджелудочной железы;
- эндокринопатии;
- диабет, индуцированный лекарствами или химикатами;
- инфекции;
- необычные формы иммуноопосредованного диабета;

- другие генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом;

4. Гестационный диабет.

В этиологической классификации ВОЗ 1999 г. выделены 4 группы (класса) нарушений гликемии. Ее принципиальное отличие от категорий терминов «инсулинзависимый» и «инсулиннезависимый» СД и замена их терминами СД типа 1 и типа 2. Изменение названий патологических форм заболевания обусловлено частыми ошибками в использовании терминов «ИЗСД» и «ИНЗСД» для обоснования применяемого лечения, а не патогенетических особенностей заболевания (при этом часто начало лечения инсулином при СД типа 2 изменяло диагноз на СД типа 1, что, как правило, не обосновано).

К СД типа 1 (СД 1) относят диабет, развивающийся в результате деструктивных изменений β-клеток островков Лангерганса по причине иммунноопосредованных процессов и сопровождающийся абсолютной инсулиновой недостаточностью. Для СД 1 характерно наличие специфических диабет-ассоциированных аутоантител. Клиническое течение СД 1 характеризуется абсолютной инсулиновой зависимостью и развитием кетоацидоза на фоне прекращения лечения.

СД типа 2 (СД 2) включает нарушения углеводного обмена, обусловленные синдромом инсулинорезистентности и дефектами секреции инсулина. При этом допустимы как качественные сдвиги секреции инсулина, так и нарушения времени и количественного выброса инсулина в ответ на пищевую нагрузку.

Группа (класс) «Другие специфические типы диабета» претерпела значительные изменения. В ней на основании выявленных патогенетических особенностей развития СД выделены 8 различных подгрупп.

Подгруппа «Генетические дефекты β-клеточной функции» включает в себя разновидности MODY-диабета (Maturity Onset Diabetes of Young): MODY-1 (хромосома 20, ген HNF4(X); МОДУ-2 (хромосома 7, ген глюкокиназы); MODY-3 (хромосома 7, ген HNF1-α); МОДУ-4 (хромосома 13, ген IPF-1) и диабет, обусловленный мутациями митохондриального гена и др.

К подгруппе «Генетические дефекты в действии инсулина» относят редкие семейные случаи инсулиннезависимого сахарного диабета, при котором отмечается секреция «мутантных» инсулинов с изменениями в молекулярной структуре инсулина. Среди дефектов действия инсулина выделяют:

- резистентность к инсулину типа А;
- лепрехаунизм;
- синдром Рабсона—Менделхолла;

- липоатрофический диабет;
- другие.

Заболевания экзокринной части поджелудочной железы, вызывающие хроническую гипергликемию вследствие вовлечения в патологический процесс как внешне-, так и внутрисекреторной ее части, включают фиброкалькулезную панкреатопатию, панкреатит, травмы поджелудочной железы или панкреатэктомию, опухоли, кистозный фиброз, гемахроматоз и некоторые др.

К эндокринопатиям, способным приводить к развитию симптоматических нарушений гликемии, вследствие избыточной секреции гормонов — антагонистов инсулина, относят синдром гиперкортицизма, синдром гиперсоматотропизма с акромегалией или гигантизмом, феохромоцитому, глюкагоному, гипертиреоз, соматостатиному.

Среди средств, вызывающих ятрогенный диабет, названы глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, α- и β-адренергические агонисты, тиазидовые диуретики, никотиновая кислота, пентамин, α-интерферон и др. Следует отметить, что перечисленные лекарственные препараты способствуют манифестации диабета у лиц, предрасположенных к развитию заболевания.

В подгруппу «Инфекции» включены формы СД, вызванные вирусными инфекциями (врожденная краснуха, цитомегаловирус, эпидемический паротит, Коксаки $Б_3$ и $В_4$ и др.). Ранее вирус-индуцированный СД относился к разновидности инсулинзависимого сахарного диабета (СД 1).

Впервые в классификации СД выделена подгруппа «Необычные формы инсулиноопосредованного диабета», к которым относят аутоиммунные поражения центральной нервной системы, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, пигментно-сосочковую дистрофию кожи, склерокистоз яичников. При этих заболеваниях выявляются различные типы аутоантител (например, к рецепторам инсулина), не характерные для СД 1 и способные оказывать разнонаправленное воздействие — блокировать или стимулировать рецепторы инсулина.

Как и в предыдущей классификации ВОЗ, отдельную подгруппу составили генетические синдромы, иногда сочетающиеся с диабетом, в основе которых лежит хромосомная патология — синдром Дауна, синдром Шерешевского—Тернера, синдром Клайнфельтера, синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля, синдром Вольфрама, синдром Хантингтона.

К группе (классу) «Гестационный сахарный диабет» относятся все нарушения углеводного обмена, включая нарушения толерантности

к глюкозе, возникшие впервые во время беременности. После родоразрешения при сохранении гликемических изменений через 6 месяцев производится реклассификация заболевания и пациентка переходит в одну из ранее перечисленных групп (классов) СД.

Из классификации, предложенной экспертами ВОЗ в 1999 г., исключены «Нарушенная толерантность к глюкозе» и «Достоверные классы риска». В настоящее время предложена трактовка, расценивающая нарушение толерантности к глюкозе как стадию нарушенной регуляции уровня гликемии. Именно поэтому подразумевается, что классификация ВОЗ 1999 г., названная «Этиологическая классификация нарушений гликемии», включает в каждой группе (классе) как явные сдвиги углеводного обмена, так и субклинические нарушения, обусловленные различными этиологическими факторами.

4.2. Клинические проявления СД

В клинических проявлениях СД выделяют классические («большие») симптомы, развивающиеся как следствие хронической гипергликемии, и «малые» симптомы, характеризующие длительное течение СД и развитие специфических «поздних» осложнений заболевания и некоторые другие проявления, различающиеся в зависимости от этиологической природы заболевания.

«Большие» симптомы СД, обусловленные дефицитом инсулина и нарастающей гипергликемией, включают:

- полиурию (до 3–5 л/сут), обусловленную глюкозурией (у детей младшего возраста возможно недержание мочи);
- вторичную полидипсию, как следствие потери жидкости вследствие полиурии;
- похудание при сохраненном в начале заболевания аппетите (невозможность утилизации глюкозы, потеря глюкозы с мочой).

В результате перечисленных нарушений появляются слабость, утомляемость, снижение работоспособности. Степень выраженности перечисленных симптомов находится в прямой зависимости от степени дефицита инсулина и гипергликемии. Поэтому при СД 1, характеризующемся абсолютным дефицитом инсулина, перечисленные симптомы ярко выражены. Для СД 2 «большие» симптомы не характерны, так как при относительном дефиците инсулина степень гипергликемии не приводит к выраженной глюкозурии, полиурии и другим симптомам.

Прогрессивное нарастание гипергликемии может привести к развитию кетоацидоза, сопровождающегося снижением аппетита, тошнотой, запахом ацетона изо рта, сонливостью и другими проявлениями интоксикации.

Кроме того, развиваются «малые» симптомы или симптомы, сопровождающие длительную декомпенсацию, среди которых выделяют:

- кожные проявления: кожный зуд, ксантоматоз (более характерен для СД 2), липоидный некробиоз («пигментная голень»), диабетические буллы, витилиго (при СД 1), рубеоз кожи лица, пиодермии, онихомикозы;
- со стороны органа зрения: конъюнктивиты, кератиты, нагноения волосяных луковиц в области век, снижение остроты зрения за счет нарушений аккомодации, развития катаракты, ретинопатии или глаукомы;
- со стороны полости рта: прогрессирующий кариес, альвеолярная пиорея, гингивит, пародонтоз;
- со стороны костной системы: остеопенический синдром или формирование остеоартропатии (сустав Шарко);
- подверженность различным инфекционным и воспалительным заболеваниям (пиодермии, кандидозы, урогенитальные инфекции, туберкулез и др.);
- нарушения потенции у мужчин;
- нарушения менструального цикла у женщин.

Хронические «поздние» осложнения развиваются вследствие метаболических нарушений, основное звено которых — хроническая гипергликемия. Доказано, что выраженность хронических «поздних» осложнений СД находится в прямой зависимости от степени и длительности декомпенсации углеводного обмена. Поэтому при манифестации СД 1 «поздние» осложнения не выявляются, а при СД 2, характеризующемся медленным прогрессированием и бессимптомным течением заболевания в течение нескольких лет до верификации диагноза, ангио- и нейропатии могут выявляться при первичном осмотре пациента.

При СД наблюдаются симптомы поражения всех органов и систем.

Поражение кожи и подкожной клетчатки: сухость, шелушение, мацерация, трещины, ксантоз ладонной поверхности кистей и подошв; рубеоз на скулах, подбородке, надбровных дугах; пигментные пятна на голенях («пятнистая голень»); липоидный рубеоз, фурункулез, экзема, псориаз; гипотрофия подкожно-жировой клетчатки или выраженная плотность ее, особенно в местах введения инсулина. После введения инсулина могут появиться и участки атрофии подкожной клетчатки

(«липоатрофический синдром»). Постинъекционный гипертрофический синдром в виде инфильтратов может развиваться вследствие инъекций различных лекарств, в том числе и инсулина.

Поражение опорно-двигательного аппарата: контрактура Дюпюитрена, остеоартропатия (кубическая стопа), деформация межфаланговых сочленений пальцев рук и ног, остеопения и остеопороз.

Поражение органов дыхания: сухость и атрофия слизистой оболочки верхних дыхательных путей. Склонность к бронхиту, пневмонии и туберкулезу.

Поражение органов пищеварения: со стороны полости рта отмечаются атрофия сосочков языка, склонность к гингивитам, пародонтозу, стоматитам. Поражение желудка характеризуется угнетением кислотообразующей и ферментативной функции, атрофией слизистой оболочки и железистого аппарата. Изменения со стороны тонкого кишечника заключаются в снижении ферментативной и гормонообразующей функции. Нарушения деятельности толстого кишечника характеризуются склонностью к атонии, снижению моторной функции. В то же время при развитии автономной нейропатии с нарушением вегетативной иннервации кишечника у больных наблюдается упорная диарея, которая не устраняется приемом ферментативных препаратов и вяжущих средств. Поражение печени характеризуется развитием жировой дистрофии на фоне истощения резервов гликогена, нарушения метаболизма липидов и белка. Определенное место в патогенезе поражения печени занимает нарушение оттока желчи в связи с дискинезией желчных путей. Желчный пузырь часто увеличен, растянут, чувствителен при пальпации. Имеется склонность к застою желчи, образованию камней, развитию воспалительного процесса в желчном пузыре.

Клинические формы *поражения сердца*: 1) миокардиопатия; 2) ишемическая болезнь сердца.

В основе миокардиопатии — микроангиопатия, автономная нейропатия, уменьшение биосинтеза рибонуклеотидов (энергетических субстратов обмена белка), гипоксия миокарда.

Субъективные признаки: боли в области верхушки сердца, не связанные с физической нагрузкой, резистентные к нитритам, длительные, ноющего или колющего характера, часто ночные; сердцебиения; перебои в области сердца в покое. При объективном обследовании — тахикардия в покое, экстрасистолия, глухость тонов сердца, в поздних стадиях — признаки недостаточности правого желудочка (тяжесть в правом подреберье, давление в эпигастрии после еды, преобладание ночного диуреза над дневным, олигурия, периферические отеки). ЭКГ-признаки кардиопатии — синусовая тахикардия, сину-

совая аритмия, желудочковая экстрасистолия, снижение основных зубцов, сглаженность, двухфазность зубца *Т*, высокий, расщепленный зубец *Р*, увеличение индекса Макрузо.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) встречается одинаково часто у мужчин и женщин, клинические проявления развиваются примерно на 10 лет раньше, чем у лиц без диабета. Течение активное, прогрессирующее, со склонностью к инфарктам миокарда. При наличии диабетической автономной нейропатии может быть безболевой вариант течения ишемической болезни сердца с развитием атипичного инфаркта миокарда.

Клинические признаки имеют различия при 1-м и 2-м типах сахарного диабета. У больных СД 1-го типа ИБС часто протекает бессимптомно; первым признаком может быть недостаточность сердца по левожелудочковому типу как эквивалент очаговой дистрофии или острого инфаркта миокарда. Второй вариант течения ИБС — атипичный болевой синдром в области сердца, без характерной локализации и иррадиации, но купирующийся нитритами. Третий вариант течения ИБС — нарушения ритма сердца типа пароксизмальной мерцательной аритмии или политопной экстрасистолии с развитием недостаточности кровообращения. Возможен очаговый бессимптомный инфаркт миокарда, диагноз которого устанавливается случайно при ЭКГ-исследовании.

У больных СД 2 клиника ИБС типичная, с болевым синдромом стенокардического характера. Возможны также нарушения ритма и развитие недостаточности кровообращения по левожелудочковому типу. Нередко имеют место нарушения проводимости разной степени, которые устанавливаются на ЭКГ. В случае развития полной поперечной блокады клиническая симптоматика соответствует синдрому Морганьи—Адамса—Стокса. Инфаркт миокарда при СД часто сопровождается желудочным кровотечением (эквивалент ДВС-синдрома) или развитием аневризмы левого желудочка сердца.

Поражение ЛОР-органов. В основе патогенеза — микроангиопатия, автономная нейропатия, нарушение метаболизма глюкозы и белка.

Клиника: слизистая оболочка носа и глотки сухая, гиперемирована, со сглаженным рельефом в связи с дескваматизацией эпителия на фоне местного ацидотического сдвига. Слизистая оболочка надгортанника, голосовых связок гиперемирована, с малиновым оттенком («малиновая гортань»). Нёбные миндалины гиперемированы, часто атрофичны, в лакунах — серозно-гнойный экссудат, «ложный тонзиллит». В мазках из содержимого лакун — дегенеративные формы лейкоцитов, спущенный эпителий.

Наружное ухо — зуд, серные пробки, липидные отложения в фиброзном слое барабанной перепонки или атрофия ее центральной части. Среднее ухо — затяжные, малосимптомные отиты со склонностью к перфорации барабанной перепонки. Внутреннее ухо — вестибулярные расстройства, снижение слуха.

Нарушение функции желез внутренней секреции у больных сахарным диабетом обусловлено разными причинами: при СД 1 может быть тиреотоксикоз в связи с диффузным токсическим зобом. У части больных развиваются аутоиммунный тиреоидит, хроническая недостаточность коры надпочечников, как системные аутоимунные проявления.

Нарушение функции половых желез. У мужчин при длительной декомпенсации развивается импотенция в связи с нарушением биосинтеза андрогенов, микроангиопатией сосудов тестикул, автономной нейропатией. У женщин на фоне декомпенсаций диабета возникает вторичная аменорея. Нарушение функции половых желез может быть преходящим. Компенсация диабета способствует восстановлению половой деятельности.

4.3. Поздние осложнения СД

Длительность и качество жизни при СД в значительной степени зависят от развития его так называемых «поздних» — хронических осложнений, интенсивность развития которых находится в прямой зависимости от качества компенсации СД. Доказано, что снижение уровня HbA1c на 1% приводит к снижению риска развития поздних осложнений СД на 12–43%. При неадекватной компенсации СД риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, инсульт) возрастает в 2–4 раза, ампутаций нижних конечностей — в 15–40 раз, хронической почечной недостаточности — в 3 раза по сравнению с популяцией без СД. Кроме того, СД — ведущая причина слепоты в мире.

В классификации поздних осложнений СД выделяют микроангиопатии — поражение сосудов мелкого калибра (капилляров, артериол, венул), макроангиопатии — поражение сосудов среднего и крупного калибра, нейропатию и синдром диабетической стопы.

Поздние (хронические) осложнения СД

1. Микроангиопатия:
   - диабетическая ретинопатия;
   - диабетическая нефропатия.

II. Макроангиопатия:
- поражение сосудов сердца (ишемическая болезнь сердца);
- поражение сосудов головного мозга (ишемическая болезнь мозга);
- поражения периферических сосудов конечностей (вплоть до окклюзии).

III. Диабетическая нейропатия;

IV. Синдром диабетической стопы (поражение периферических нервов, кожи, мягких тканей, костей, суставов).

Диабетические ангиопатии характеризуются прогрессирующим сужением сосудов, приводящим к нарушениям локальной перфузии и развитию гипоксии вследствие утолщения базальной мембраны сосудов различного калибра и локализации, повышения ее проницаемости и последующей дисфункции клеток эндотелия, гладкомышечных и интерстициальных клеток.

В патогенезе осложнений СД имеют значение генетические факторы (полигенное наследование) и повторяющаяся или длительная декомпенсация СД с синдромом хронической гипергликемии и метаболическими нарушениями.

Биохимические основы патогенеза поздних осложнений СД включают: глюкозотоксичность; активацию инсулиннезависимого полиолового пути метаболизма; неферментативное гликирование белков с формированием конечных продуктов гликозилирования; экспрессию факторов роста, индуцированную глюкозой; активацию образования цитокинов и повышение активности протеинкиназы С; истощение клеточного миоинозитола; повреждение внеклеточного матрикса; нарушение клеточной пролиферации; окислительный стресс (дисбаланс между образованием свободных радикалов и защитным действием антиоксидантов).

Кроме того, отмечается снижение отрицательного заряда клеточных мембран, что оказывает влияние на адгезивные свойства клеток крови.

Нарушение транспорта катионов и повышение реабсорбции натрия результируется повышением артериального давления.

Дислипидемия, характеризующаяся повышением уровня холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности и повышением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, служит условием для развития и прогрессирования атеросклероза (рис. 4.1).

В результате комплекса метаболических нарушений развиваются не только локальные патологические изменения в состоянии базальной мембраны сосудов, но и определенные гемодинамические нару-

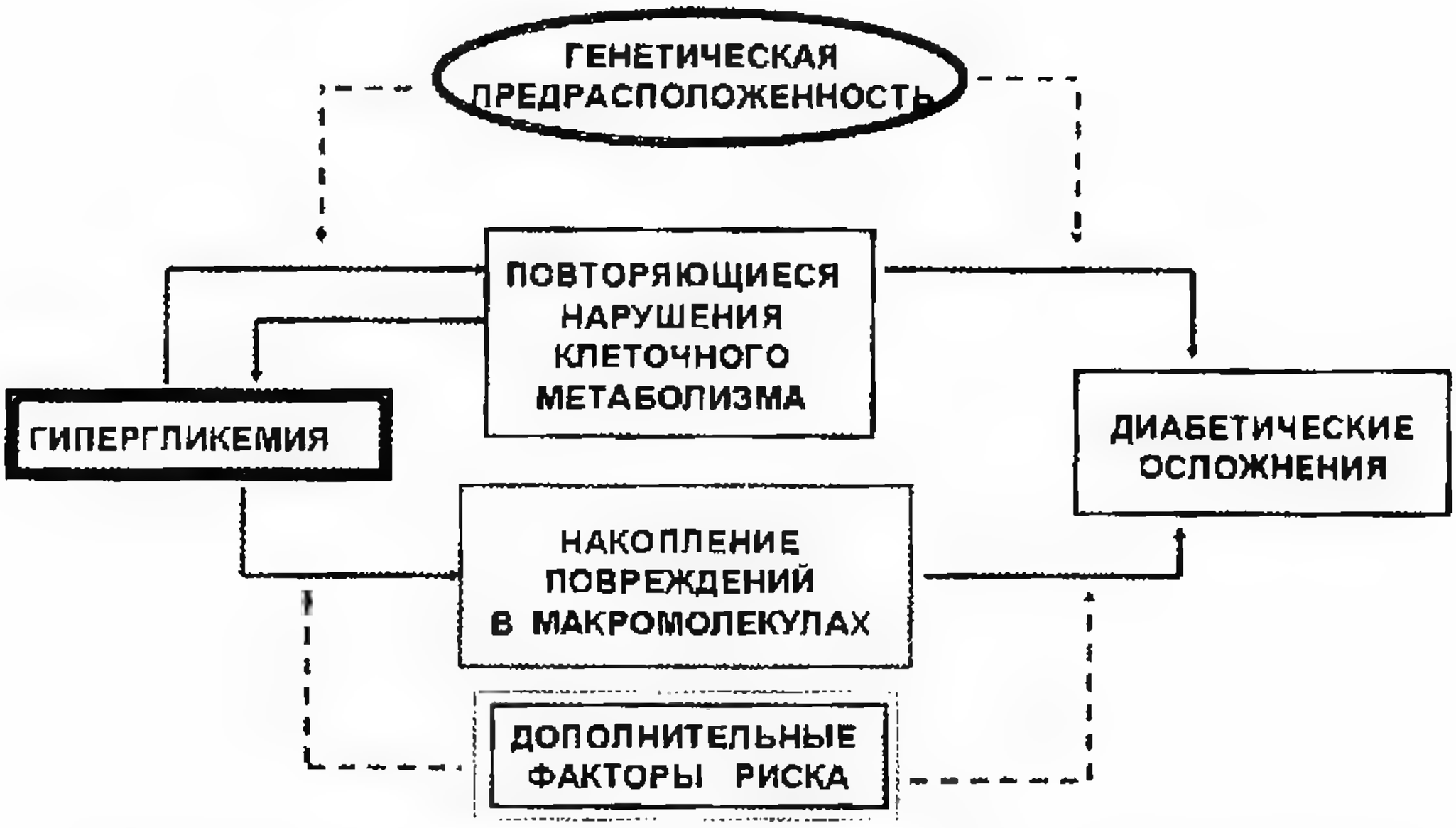


Рис. 4.1. Патогенетические факторы развития диабетических осложнений

шения — дилатация микрососудов органов-мишеней, повышение внутрикапиллярного гидростатического давления и нарушение ауторегуляции капиллярного кровотока.

Гемодинамические нарушения могут быть обратимы при манифестации СД, но при длительном его течении и декомпенсации нарушения гемодинамики становятся необратимыми. При этом гиперперфузия органов и тканей сменяется гипоперфузией вследствие описанных выше необратимых метаболических нарушений и изменений структуры базальной мембраны сосудов. Гипоперфузия служит причиной тканевой гипоксии и активации выработки факторов роста (инсулиновых факторов роста, факторов роста фибробластов, вазопролиферативного фактора, печеночного фактора роста, тромбоцитарного фактора роста).

Наиболее значимыми микроангиопатическими осложнениями СД принято считать перечисленные выше диабетическую ретинопатию и диабетическую нефропатию.

Диабетическая ретинопатия — поражение сосудов сетчатки (микроаневризмы, кровоизлияния, экссудативные изменения, пролиферация новообразованных сосудов на глазном дне), основная причина слепоты в развитых странах. При анализе частоты регистрации ретинопатии при СД 1 отмечена корреляция с длительностью заболевания: при длительности заболевания до 5 лет ретинопатия регистрируется

в 5–20% случаев, при длительности диабета от 10 до 15 лет частота выявления ретинопатии возрастает до 70–80%, при длительности заболевания более 20 лет достигает 97%. При СД 2 при постановке диагноза диабетическая ретинопатия выявляется у 20–30% пациентов, при длительности заболевания от 10 до 15 лет – у 60–80%, а при длительности диабета 20–25 лет — у 80–95% соответственно.

Согласно общепринятой в настоящее время классификации (Koner E., Porta M., 1992) выделяют следующие последовательно развивающиеся стадии ретинопатии.

I. Непролиферативная ретинопатия характеризуется наличием в сетчатке патологических изменений в виде микроаневризм, кровоизлияний, отека сетчатки, экссудативных очагов. Кровоизлияния, как правило, имеют вид небольших точек или пятен округлой формы, темного цвета, локализуются в центральной зоне глазного дна или по ходу крупных вен в глубоких слоях сетчатки. Возможно появление кровоизлияний штрихообразного вида. Твердые и мягкие экссудаты преимущественно локализуются в центральной части глазного дна и имеют желтый или белый цвет, четкие или расплывчатые границы. Важный элемент непролиферативной диабетической ретинопатии — отек сетчатки, локализующийся в центральной (макулярной) области или по ходу крупных сосудов.

II. Пролиферативная ретинопатия характеризуется наличием венозных аномалий (четкообразность, извитость, петли, удвоение и/или выраженные колебания калибра сосудов), большим количеством твердых и «ватных» экссудатов, интраретинальными микрососудистыми аномалиями, множеством крупных ретинальных геморрагий.

III. Пролиферативная ретинопатия характеризуется неоваскуляризацией диска зрительного нерва и/или других отделов сетчатки, кровоизлияниями в стекловидное тело, образованием фиброзной ткани в области преретинальных кровоизлияний. Новообразованные сосуды весьма тонкие и хрупкие, вследствие чего часто возникают новые и повторные кровоизлияния. Образованные витриоретинальные тракции приводят к отслойке сетчатки. Новообразованные сосуды радужной оболочки (рубеоз) часто служат причиной развития вторичной (рубеозной) глаукомы.

Появление клинических симптомов (жалобы на снижение остроты зрения, появление «мушек» перед глазами) тесно сопряжено с локализацией патологических изменений в сетчатке и вовлечением в патологический процесс области макулы и развитием экссудативной, ишемической или отечной макулопатии. Основные причины резкого снижения зрения при диабетической ретинопатии включают макуло-

патию, кровоизлияние в стекловидное тело, отслойку сетчатки, развитие вторичной глаукомы.

Очевидно, что начальные проявления ретинопатии, особенно при отсутствии патологических изменений в области макулы, не сопровождаются жалобами и могут быть выявлены только при целенаправленном офтальмологическом осмотре в условиях циклоплегии (при отсутствии противопоказаний, т.е. после измерения внутриглазного давления).

Для своевременной диагностики патологических изменений сетчатки определены сроки осмотра офтальмолога, которые неодинаковы при СД 1 и СД 2. Первое обследование для пациента с СД 1 рекомендуется не более чем через 3–5 лет с момента установления диагноза диабета. При СД 2, поскольку манифестация СД возможна на фоне осложнений, осмотр должен быть проведен при установлении диагноза.

В условиях недостаточной и неадекватной компенсации углеводного обмена целесообразно первый осмотр проводить не позже чем через 1,5–2 года с момента установления диагноза СД 1. Далее осмотр офтальмолога должен проводиться при отсутствии патологии не реже 1 раза в год. При наличии признаков диабетической ретинопатии осмотр должен проводиться не менее 1 раза в год, а при необходимости и чаще, например, при наличии признаков быстрого прогрессирования диабетической ретинопатии, при интеркуррентных заболеваниях и с целью выбора метода лечения и оценки его эффективности.

Индивидуальные сроки и кратность осмотров устанавливаются при развитии диабетической ретинопатии на фоне беременности, при сочетании с артериальной гипертензией, хронической почечной недостаточностью. Офтальмологическое обследование женщин больных сахарным диабетом, планирующих беременность, необходимо проводить до начала беременности (до зачатия, в период планирования беременности), после ее подтверждения, а затем каждые 3 месяца, а при необходимости и чаще, а также в случае преждевременного прерывания беременности. При неожиданном снижении остроты зрения или появлении у больных диабетом каких-либо других жалоб на зрение.

Диагностика диабетической ретинопатии основана на результатах офтальмологического осмотра, включающего наружный осмотр глазного яблока, определение остроты зрения, исследование полей зрения (для выявления скотом), исследование роговицы, радужной оболочки, угла передней камеры глаза (с помощью щелевой лампы), тонометрию, биомикроскопию хрусталика и стекловидного тела с помощью

щелевой лампы, исследование глазного дна. К методам исследования глазного дна относятся:

- метод офтальмоскопии в условиях циклоплегии;
- исследование и фотографирование глазного дна с помощью стандартной или немидриатической фундус-камеры;
- флюоресцентная ангиография (для диагностики функциональных и органических изменений в структурах глазного дна, для выявления «протекающих» капилляров).

Комплексное офтальмологическое исследование может быть дополнено ультразвуковым исследованием при наличии значительных помутнений в стекловидном теле и хрусталике, затрудняющих офтальмоскопию, и электрофизиологическими методами для оценки функционального состояния зрительного нерва и сетчатки.

Цель офтальмологического обследования — выявление изменений сетчатки с риском прогрессирующего поражения и слепоты, а также выявление больных, которым лечение показано для предупреждения потери зрения.

Диабетическая нефропатия — клиническая и морфологическая манифестация почечных нарушений при сахарном диабете, обусловленная нарушениями метаболического контроля и генетической предрасположенностью, одна из наиболее частых причин развития хронической почечной недостаточности или, точнее, хронической болезни почек, требующей гемо- или перитонеального диализа и последующей трансплантации почки.

Частота выявления диабетической нефропатии при СД 1 зависит от длительности заболевания и нарастает от 5–6% при сроке заболевания до 10 лет до 45–50% при длительности заболевания более 20 лет. При СД 2 около 6% больных имеют проявления диабетической нефропатии при верификации диагноза. Опасность нефропатии, как и других осложнений СД, состоит в том, что, развиваясь достаточно медленно, диабетическое поражение почек долгое время остается бессимптомным и, соответственно, может быть диагностировано только при целенаправленных исследованиях. Диагноз нефропатии устанавливается при развитии выраженной стадии патологии почек, когда у больного появляются жалобы, связанные с множественными метаболическими нарушениями. В этом случае радикально излечить патологию и даже замедлить ее прогрессию уже не представляется возможным. Поэтому основная задача врача-терапевта, эндокринолога или нефролога заключается в своевременной диагностике диабетической нефропатии на ранних стадиях развития патологии и проведении адекватной патогенетической терапии этого осложнения.

В патогенезе диабетической нефропатии принимают участие:

I. Метаболические факторы:

- неферментативное гликозилирование белков (образование глюкоронатов и гликопротеидов (конечные продукты гликозилирования) и утолщение базальной мембраны;
- гипергликемия и глюкозотоксичность (изменение ионного заряда мембран клубочков и дилатация приносящей артериолы клубочка;
- нарушение синтеза гликозамингликанов (гепарансульфат);
- гиперлипидемия;
- токсическое влияние свободных радикалов.

II. Гемодинамические факторы:

- системная артериальная гипертензия;
- внутриклубочковая гипертензия, развивающаяся вследствие дилатации приносящей и констрикции выносящей артериол с увеличением объема первичной мочи (осмотический диурез) и развитием гиперфильтрации.

III. Генетические факторы:

- полиморфизм генов, регулирующих синтез АПФ и АД (ген ренина и ген ангиотензиногена, ген АПФ, ген рецепторов ангиотензиногена (тип 1), ген Na/Li противотранспорта, ген Na/H обмена;
- полиморфизм генов, обусловливающих пролиферацию мезангиума: перлекан-ген, ген, кодирующий синтез коллагена, ген N-деацетилазы, ген 1E-1, ген IL-1p, ген рецепторов IL-1

IV. Иммунные факторы:

- повышение в крови уровней иммунных комплексов и продуктов деградации комплемента, наличие антител к различным структурам и др.

В результате перечисленных патологических процессов последовательно развиваются хроническая гипергликемия, ангиопатия почечных сосудов, повышение внутриклубочкового давления и системная артериальная гипертензия с развитием гиперфильтрации и нарушением проницаемости гломерулярного фильтра и, наконец, гломерулосклероз — соединительнотканная перестройка клубочков с отложением гиалина и развитием клинических проявлений хронической почечной недостаточности.

Современная классификация стадий последовательного развития диабетической нефропатии (по Mogensen C.E.) представлена в табл. 4.1.

Таблица 4.1

Стадии развития диабетической нефропатии

Стадия ДН	Клинико-лабораторная характеристика	Сроки развития
1. Гиперфункция почек	Увеличение СКФ (> 140 мл/мин); увеличение ПК; гипертрофия почек; нормоальбуминурия (< 30 мг/сут)	Развивается в дебюте сахарного диабета
2. Стадия начальных структурных изменений ткани почек	Утолщение базальных мембран капилляров клубочков; расширение мезангиума; сохраняется высокая СКФ; нормоальбуминурия	2–5 лет от начала диабета
3. Начинающаяся нефропатия	Микроальбуминурия (от 30 до 300 мг/сут); СКФ высокая или нормальная; нестойкое повышение АД	5–15 лет от начала диабета
4. Выраженная нефропатия	Протеинурия (более 500 мг/сут); СКФ нормальная или умеренно сниженная; артериальная гипертензия	10–25 лет от начала диабета
5. Уремия	Снижение СКФ < 10 мл/мин; артериальная гипертензия; симптомы интоксикации	Более 20 лет от начала диабета или 5–7 лет от появления протеинурии

СКФ — *скорость клубочковой фильтрации*; ПК — *почечный кровоток*.

Первые 3 стадии диабетической нефропатии не могут быть диагностированы при стандартном обследовании больного, однако только эти стадии обратимы при своевременно начатом лечении. Появление макропротеинурии в стандартном анализе мочи — первого рутинного лабораторного признака диабетической нефропатии — свидетельствует о глубоком и необратимом поражении почек. Поэтому для предупреждения развития и быстрого прогрессирования диабетического поражения почек необходимо проводить целенаправленный скрининг для выявления ранних стадий диабетической нефропатии.

С учетом невозможности диагностирования нефропатии на ранних стадиях приведенной выше классификации в России предложена классификация, включающая 3 стадии:

1) стадия микроальбуминурии;
2) стадия протеинурии с сохранной азотвыделительной функцией почек;
3) стадия хронической почечной недостаточности.

Наиболее ранним критерием развития диабетической нефропатии (до появления протеинурии) служит микроальбуминурия – экскреция альбумина с мочой, превышающая допустимые нормальные значения, но не достигающая степени протеинурии, выявляемая в рутинном общем анализе мочи. В норме экскрегируется до 30 мг альбумина в сутки, что эквивалентно концентрации альбумина менее 20 мг/л в разовом анализе мочи. При появлении макропротеинурии экскреция альбумина с мочой превышает 300 мг/сут (табл. 4.2).

Исходя из вышесказанного, диапазон микроальбуминурии составляет от 30 до 300 мг/сут или от 20 до 200 мкг/мин. Появление у больного СД постоянной микроальбуминурии свидетельствует о наличии 3-й стадии (начинающейся) нефропатии и скором развитии (в течение ближайших 5–7 лет) выраженной стадии (4-й стадии) диабстической нефропатии. Рекомендуется при неоднократном выявлении альбумина в разовых порциях мочи в количестве более 20 мг/л исследовать суточную мочу. При выявлении в суточной моче альбумина в количестве более 30 мг, подтвержденном неоднократно (через 6 и 12 недель), устанавливается диагноз начинающейся диабетической нефропатии и начинается лечение, направленное на предупреждение прогрессии патологического состояния (третичная профилактика).

При оценке экскреции альбумина с мочой следует иметь в виду, что при инфекции мочевыводящих путей и застойной сердечной недостаточности после интенсивных физических нагрузок можно получить ложные результаты.

Ранним маркером нефропатии служит нарушение внутрипочечной гемодинамики с развитием гиперфильтрации вследствие гиперперфузии почек и внутриклубочковой гипертензии. Гиперфильтрация характеризуется повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 140 мл/мин × 1,73 м^2.

Таблица 4.2

Классификация альбуминурии

Тип альбуминурии	Экскреция альбумина с мочой		Концентрация альбумина
	при однократном сборе мочи	за сутки	
Нормоальбуминурия	< 20 мкг/мин	< 30 мг	< 20 мг/л
Микроальбуминурия	20–200 мкг/мин	30–300 мг	20–200 мг/л
Макроальбумирурия	> 200 мкг/мин	> 300 мг	> 200 мг/л

Для определения СКФ используют пробу Реберга—Тареева, основанную на исследовании клиренса эндогенного креатинина за сутки или сцинтиграфию почек. Гиперперфузия почек характеризуется повышением почечного кровотока, что может быть подтверждено при доплеровском исследовании ренальных сосудов. Однако из-за высокой индивидуальной вариабельности скорости почечного кровотока для индивидуальной оценки данное исследование использовать не рекомендуется.

Внутриклубочковая гипертензия характеризуется повышенным давлением крови в капиллярах почечных клубочков, но, несмотря на тот факт, что в настоящее время внутриклубочковая гипертензия считается основной причиной развития диабетической нефропатии, количественно оценить ее нарушения в клинической практике не представляется возможным.

На более поздних стадиях для диагностики диабетической нефропатии проводится выявление протеинурии при неизменном осадке мочи и снижения СКФ, выявление прогрессирования нарушений азотистого баланса (повышение уровней мочевины и креатинина сыворотки крови), нарастания артериальной гипертензии. Кроме того, в клинических проявлениях поздних стадий нефропатии возможно выявление симптомов и синдромов, характеризующих прогрессивное нарушение функции почек. Достаточно часто развивается нефротический синдром с массивной протеинурией (> 3,5 г/сут), гипоальбуминемией, гиперхолестеринемией, выраженными периферическими отеками и возможным развитием анасарки.

Частым проявлением азотемической интоксикации бывают диспептические нарушения. Снижение продукции эритропоэтина приводит к развитию и прогрессированию анемии. Нарушение функции почек сопровождается выраженными нарушениями фосфорно-кальциевого гомеостаза вследствие снижения синтеза кальцитриола, задержки фосфора и снижения кальция с развитием почечной остеодистрофии и другой симптоматикой.

Особенности нефротического синдрома при диабетической нефропатии:

- выраженный отечный синдром, не полностью соответствующий степени гипоальбуминурии;
- резистентность к мочегонным препаратам;
- длительная персистенция альбуминурии при прогрессировании нарушения функции почек.

С момента появления постоянной протеинурии темп снижения СКФ составляет в среднем 2 мл/мин/мес., что приводит к развитию

терминальной почечной недостаточности уже через 5–7 лет после выявления протеинурии.

С учетом описанных особенностей развития и течения диабетической нефропатии для диагностики патологии на ранних стадиях необходимо проведение целенаправленного скрининга. У больных СД 1 при отсутствии протеинурии необходимо исследовать наличие микроальбуминурии не реже 1 раза в год спустя 5 лет от начала заболевания (при дебюте диабета после пубертата) или не реже 1 раза в год с момента установления диагноза диабета в возрасте до 12 лет. При СД 2 микроальбуминурию рекомендуется исследовать не реже 1 раза в год с момента установления диагноза диабета. При наличии микроальбуминурии (протеинурии) необходимо исследовать скорость нарастания протеинурии (в суточной моче), скорость снижения СКФ (по клиренсу креатинина) и нарастание артериальной гипертензии не реже 1 раза в 4–6 месяцев.

Диабетическая нейропатия — наиболее раннее и часто встречающееся осложнение СД, регистрируется у 15–90% больных. Такой диапазон вариабельности регистрации нейропатии обусловлен различными подходами к диагностике. Кроме того, частота развития нейропатии зависит от компенсации и длительности СД. В отличие от других поздних осложнений, нейропатия может выявляться при манифестации СД 1 (1,4%), что в 10 раз реже, чем при СД 2.

В основе патогенеза диабетической нейропатии лежит длительная декомпенсация СД, которая вызывает метаболические нарушения, приводящие к патологии нервных волокон. В настоящее время существуют несколько теорий развития диабетической нейропатии.

1. Теория полиол-сорбитолового шунта, объясняющая развитие нейропатии активацией образования осмотически активного сорбитола вследствие активации альтернативного инсулиннезависимого пути метаболизма глюкозы — полиолового шунта. Глюкоза под действием альдозоредуктазы превращается в сорбитол, трансформирующийся во фруктозу под влиянием сорбитдегидрогеназы. Количество сорбитдегидрогеназы при гипергликемии относительно недостаточно, поэтому происходит внутриклеточное накопление сорбитола и фруктозы, обладающих гидрофильностью, и начинается диффузия жидкости в нервную клетку.

Альдозоредуктаза в основном локализируется в шванновских клетках, ответственных за миелинизацию нерва, а сорбитдегидрогеназа — преимущественно в аксонах. Повышение внутриклеточного осмотического давления вызывает отек нейронов и аксоглиальную деконъюгацию (отсоединение нейролеммоцитов от аксонов). Кроме

того, активация сорбитолового пути истощает пул миоинозитола — субстрата для синтеза фосфолипидов мембран, модулирующих активность фермента Na/K-АТФазы. Сходство строения миоинозитола и глюкозы делают их конкурентами за глюкозо-6-фосфат и за систему транспортеров, поэтому снижение уровня миоинозитола приводит к снижению активности Na/K-АТФазы и трансмембранного потенциала. В результате нарушается энергетический обмен в нерве, внутриаксональный транспорт и скорость передачи нервных импульсов, а также перенос медиаторов в синапсе, что ведет к нарушению реполяризации нейрональных и последующей дисфункции.

2. Теория эндоневральной микроангиопатии и оксидативного стресса основана на поражении *vasa nervorum* с развитием хронической эндоневральной ишемии, возникновением микрогеморрагий, нарушением реологических свойств крови (агрегация и адгезия эритроцитов и тромбоцитов, активация процессов коагуляции), снижением синтеза простагландинов, изменением функции эндотелиальных клеток сосудов, уплотнением базальной мембраны, повышением сосудистого сопротивления и последующим развитием метаболических нарушений. Развившаяся эндоневральная гипоксия тормозит процессы биологического окисления, приводит к активизации оксидативных факторов, снижению антиоксидантной защиты и снижения синтеза NO — мощного фактора вазодилатации. Дефицит NO вызывает эндоневральный ангиоспазм и хроническую ишемию периферических нервов, приводящую к нейрональной дисфункции.

3. Метаболическая гипотеза неферментативного и ферментативного гликозилирования мембранных и цитоплазматических белков основана на активации формирования конечного продукта гликозилирования — несульфатированного гликозаминогликана, что снижает образование протеогликанов и ухудшает мезангиальную функцию клеток. В процессе синтеза конечного продукта гликозилирования формируются стабильные соединения: продукты Амадори, изменяющие структуру и функцию белков, в частности, миелина, тубулина; развивается дезорганизация структуры миофибрилл и нейроцилиндров, что приводит к демиелинизации нервных волокон и нарушению функции нейронов.

4. Концепция нарушения фактора роста нервов основана на доказанности снижения уровня нейротрофических факторов, в том числе фактора роста нервов. Дополнительную роль в формировании нейропатии могут играть прямые и опосредованные через инсулиноподобные факторы роста нейротропные эффекты инсулина.

5. Иммунологическая концепция, в основе которой лежит известный иммунологический феномен, основанный на некотором структурном сходстве инсулина и фактора роста нервов, зарегистрированный у больных с СД и нейропатией, — повышение в крови уровней иммунных комплексов и продуктов деградации комплемента, наличие антител к структурам нервных тканей, симпатическим ганглиям, мозговому веществу надпочечников, *n. vagus*, декарбоксилазе глютаминовой кислоты.

Существует несколько принципиально различных классификаций диабетических нейропатий. Одна из наиболее распространенных классификация диабетической нейропатии (Thomas P.K., Ward J.D., Greene D.A., 1991):

I. Сенсомоторная нейропатия:
- симметричная;
- фокальная: мононейропатия или полифокальная.

II. Автономная (вегетативная) нейропатия:
- кардиоваскулярная (ортостатическая гипотензия, синдром сердечной денервации);
- гастроинтестинальная (атония желудка, дискинезия желчных путей, диабетическая энтеропатия);
- урогенитальная (с нарушением функции мочевого пузыря, с нарушением половой функции);
- нарушение способности распознавать гипогликемию;
- нарушение функции зрачка;
- нарушение функции потовых желез (судомоторная дисфункция).

Клинические проявления диабетической нейропатии варьируют в зависимости от клинической формы заболевания. Наиболее распространена сенсомоторная форма нейропатии, характеризующаяся наличием симптомов, усиливающихся ночью (покалывание, жжение, онемение, боли, судороги), диффузными болями (туловище), гиперестезиями, мышечной слабостью (проксимальные мышцы) вплоть до развития парезов и атрофии (амиотрофия), выраженными нарушениями чувствительности (болевой, температурной), приводящим к безболевым ожогам, ранам, пролежням. Далее последовательно формируются нарушения рефлексов (гипо- и арефлексия) и язвы стоп, нейроостеоартропатия (стопа Шарко).

Учитывая многообразие симптоматики, для верификации диагноза могут быть использованы различные методические подходы. Оптимальным подходом служит тщательный осмотр конечностей с определением различных видов чувствительности.

Поражение периферической нервной системы. Радикулопатия. В основе патогенеза — демиелинизация осевых цилиндров в задних корешках и столбах спинного мозга. Клинические симптомы — нарушение глубокомышечной чувствительности, исчезновение сухожильных рефлексов, атаксия, неустойчивость в позе Ромберга. Острые боли, неравномерность зрачков (диабетический псевдотабес).

Мононейропатия. В основе патогенеза — поражение отдельных пар черепно-мозговых нервов. Клинические признаки — диплопия, офтальмоплегия или другие в зависимости от локализации поражения.

Полинейропатия — самая частая форма поражения периферической нервной системы. В основе патогенеза — поражение терминальных нервных окончаний вследствие нарушения обмена витаминов группы В, активация полиолового пути — накопления сорбитола и гидратации клеток. Клинические признаки – парестезии, изменение болевой чувствительности: сначала гиперестезия, затем гипостезия. Возможны трофические расстройства с образованием глубоких язв в области подошвенной стороны стопы.

Амиотрофия – нарушение болевой чувствительности в области передней поверхности бедра и разгибателей стоп.

Автономная нейропатия. В основе патогенеза — поражение вегетативной нервной системы на уровне симпатических ганглиев. Клиническая симптоматика: ортостатическая гипотония, ночная диарея, атония мочевого пузыря, дискинезия желчных путей, атония желудка, гипергидроз.

Поражение центральной нервной системы. Энцефалопатия. В основе патогенеза острой энцефалопатии — гипоксия мозга, обусловленная гипогликемическим состоянием. Клинические признаки — сопорозное состояние, эпилептиформный судорожный синдром, неадекватное поведение.

В основе хронической энцефалопатии — длительная декомпенсация сахарного диабета, чередование кетоацидоза и гипогликемии. Клинические проявления — раздражительность, конфликтность, снижение способности к трудовой деятельности, связанной с интеллектуальными нагрузками.

Синдром диабетической стопы (СДС) часто сопутствует сахарному диабету как 1-го, так и 2-го типа. В основе патогенеза — дистальная нейропатия, микроангиопатия, артропатия, остеопороз и нарушение магистрального кровотока в сосудах нижних конечностей. Согласно принятой классификации, в клинической практике различаются нейропатическая, ишемическая, нейроишемическая формы синдрома диабетической стопы.

Нейропатическая форма обусловлена преимущественно нарушением микроциркуляции с поражением *vasa nervorum*, изменением сенсорной, болевой, тактильной и температурной чувствительности и остеоартрозом. Изменения разных видов чувствительности, связанные с дистальной нейропатией, развиваются постепенно, проходят несколько стадий. На ранних этапах нарушается тактильная и сенсорная чувствительность, затем болевая и температурная. Таким образом, использование тестов для определения каждого вида чувствительности позволяет не только определить наличие признака, характеризующего синдром нейропатической формы диабетической стопы, но и установить стадию развития патологического процесса.

Определить наличие остеоартропатии помогает клинический осмотр, при котором отмечается «кубическая стопа» с высоким подъемом и поперечным плоскостопием.

Дополнительно при костной денситометрии часто отмечаются признаки остеопении или остеопороза.

Нейропатический вариант синдрома диабетической стопы может сопровождаться отечностью, трофическими расстройствами кожи и подкожной клетчатки, преимущественно в области подошвенной поверхности, глубокими язвами, не сопровождающимися болевыми ощущениями из-за снижения болевой чувствительности, но склонными к нагноениям с возможным присоединением остеомиелита.

Нейропатическая форма синдрома диабетической стопы развивается у большинства больных сахарным диабетом и может быть причиной ампутации и ограничения трудоспособности. В связи с этим особое прогностическое значение приобретает внедрение в практику методов ранней диагностики этого синдрома — до появления необратимых трофических расстройств. С этой целью в областных и городских диспансерах целесообразно создание «кабинетов диабетической стопы», оснащенных современным оборудованием для диагностики и лечения.

Ишемическая форма синдрома диабетической стопы обусловлена поражением магистральных сосудов атеросклерозом с образованием бляшек по всему периметру артерий, сужением их просвета и затруднением кровотока. Клинические признаки — боли в области голеней при ходьбе, синдром перемежающейся хромоты. При осмотре наблюдаются «мраморная» окраска кожи, алопеция в области голеней, гипотермия стоп и голеней, резкое ослабление или отсутствие пульсации в области заднетибиальной, подколенной и бедренной артерий. Наблюдается склонность к трофическим язвам в области пальцев стоп, сопровождающихся резкой болезненностью, отечностью окружающих

тканей и развитием сухой или влажной гангрены. К дополнительным диагностическим критериям ишемической формы диабетической стопы относятся реовазография с функциональными пробами с применением сосудорасширяющих средств, рентгенография для выявления кальциноза магистральных артерий, ангиография с применением контрастных веществ для установления состояния магистрального и коллатерального кровотока.

Нейроишемическая форма синдрома диабетической стопы характеризуется патогенетическими особенностями нейропатического и ишемического вариантов и сочетанием клинических признаков как ишемической, так и нейропатической формы. Наблюдается преимущественно у пациентов с 1-м типом диабета с длительностью заболевания 10—15 лет.

4.4. Диагностика СД и нарушений углеводного обмена

Для своевременной верификации и начала терапии СД и других нарушений углеводного обмена необходим выбор оптимальных методов и критериев диагностики. Так, если диагноз СД 1 обычно устанавливается по высокому уровню базальной гликемии, то для определения СД 2, составляющего 85—90% от всех форм СД, «золотым стандартом» во всем мире служит проведение стандартного орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), современные критерии которого приведены в табл. 4.3.

Таблица 4.3

Критерии диагностики СД и других нарушений углеводного обмена (ВОЗ, 1999)

	Уровень глюкозы, ммоль/л			
	Цельная кровь		Плазма	
	венозная	капиллярная	венозная	капиллярная
1	2	3	4	5
Диабет				
Натощак Через 2 ч после ОГТТ с 75 г глюкозы	≥ 6,1 ≥ 10,0	≥ 6,1 ≥ 11,0	≥ 7,0 ≥ 11,1	≥ 7,0 ≥ 11,1

1	2	3	4	5
Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ)				
Натощак	< 6,1	< 6,1	< 7,0	≥ 7,0
Через 2 ч после ОГТТ с 75 г глюкозы	≥ 6,7 и < 10,0	≥ 7,8 и <11,1	≥ 7,8 и < 11,1	≥ 7,8 и < 11,1
Нарушение гликемии натощак (НТощ.Г)				
Натощак	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 5,6 и < 6,1	≥ 6,1 и < 7,0	≥ 6,1 и < 7,0
Через 2 ч после ОГТТ с 75 г глюкозы	< 6,1 < 6,7	< 7,8	< 7,0 < 7,8	< 7,8

Нарушение регуляции уровня глюкозы (НТГ и НТощ.Г) — это «метаболические ступеньки», связывающие нормальный метаболизм глюкозы с диабетом. Пациенты с НТГ и НТощ.Г могут иметь нормогликемию в течение дня и нормальный или близко к нему гликозилированный гемоглобин (HbA_1). Исходя из этого, данные состояния часто не диагностируются в практической работе врача первого звена и являются «категорией риска» для развития клинической стадии СД 2 и сердечно-сосудистых заболеваний.

В течение последних десятилетий отмечается ужесточение критериев диагностики СД, что обусловлено высоким риском наличия осложнений при верификации диагноза.

ОГТТ проводится лицам, у которых не выявлено повышения уровня гликемии натощак более 6,1 ммоль/л для исключения или подтверждения диагноза СД. Тест проводится после не менее 3 дней нормального питания без ограничения углеводов (не менее 150 г/сут) и обычной физической активности после 8–12-часового голодания (допустимо пить воду). Утром натощак после забора крови пациент в течение 5 мин принимает орально 75 г сухой глюкозы или 82,5 г моногидрата глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды (для детей нагрузка определяется из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 75 г). Повторный забор крови осуществляется через 2 ч. В период проведения теста пациент не должен курить, активно двигаться. При оценке результатов следует учитывать прием лекарственных средств, способных оказывать влияние на состояние углеводного обмена.

При сомнительных результатах ОГТТ возможно проведение внутривенного теста на толерантность к глюкозе. Условия проведения теста не отличаются от ОГТТ. Начало теста — введение глюкозы внут-

ривенно в количестве 0,5 г/кг, но не более 35 г в виде 25% раствора на физиологическом растворе. Заборы крови производятся через 1, 3, 5 и 10 мин.

Диагноз СД верифицируется при наличии клинических симптомов СД и однократном выявлении гипергликемии лабораторным методом (глюкозооксидазным, гексокиназным или глюкозодегидрогеназным) более 11,1 ммоль/л в любое время суток или более 6,1 ммоль/л натощак. Кроме того, СД может быть установлен по критериям ОГТТ при выявлении гликемии через 2 ч более 11,1 ммоль/л. При наличии у пациента интеркуррентного заболевания (инфаркт миокарда, острый холецистит и др.) возможна транзиторная гипергликемия, поэтому пациент нуждается в повторном обследовании после улучшения состояния. В случае отсутствия симптомов СД необходимо двукратное подтверждение гипергликемии натощак или однократное выявление гипергликемии при наличии факторов риска (родственники, больные СД; рождение детей с массой тела более 4 кг; гестационный СД в анамнезе, плохое заживление ран и др.).

Для подтверждения диагноза возможно использование определения гликированных белков (фруктозамина или HbA_1), однако в настоящее время низкая эффективность и сравнительно высокая стоимость этих методов не позволяют широко их использовать для выявления СД.

В случаях необходимости дифференциального диагноза СД 1 и СД 2 и оценки наличия или отсутствия инсулиновой секреции исследуется уровень иммунореактивного инсулина (у лиц, не получающих инсулинтерапию) или С-пептида — концевого пептида, отщепляющегося от проинсулина в процессе синтеза инсулина в эквимолярных инсулину количествах.

Для своевременной диагностики СД необходимо проведение скрининга, т.е. целенаправленного выявления заболевания на доклинической стадии.

Один из ведущих диабетологов мира, эксперт ВОЗ K.G.M.M. Alberty предлагает схемы скрининга СД 2 и НТощ.Г (рис. 4.2). Как правило, на доклиническом этапе скрининг СД 2 и НТощ.Г может проводить любой врач первого звена, используя удобный в этих целях глюкометр.

Затем, при подозрении на наличие нарушения углеводного обмена у пациента, предлагается исследование плазмы и окончательная верификация диагноза (рис. 4.3).

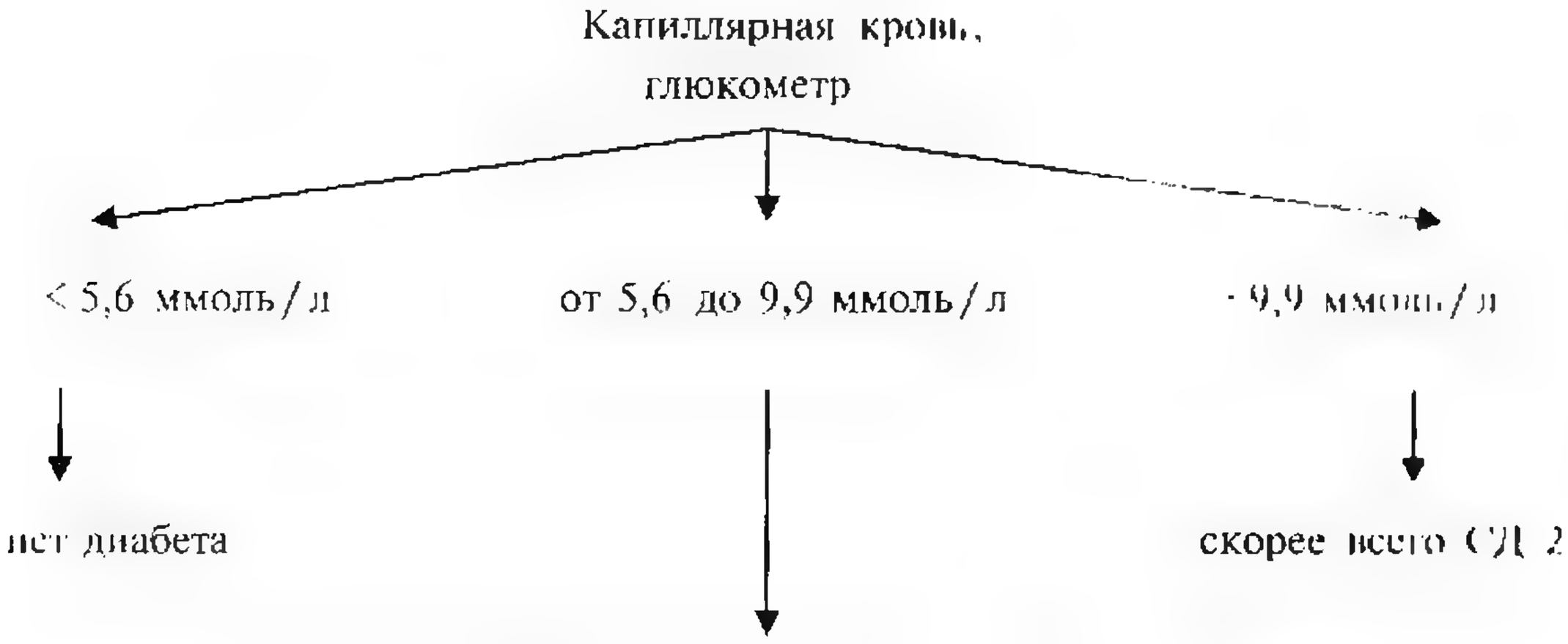


Рис. 4.2. Скрининг СД 2 и НТощ.Г по цельной капиллярной крови

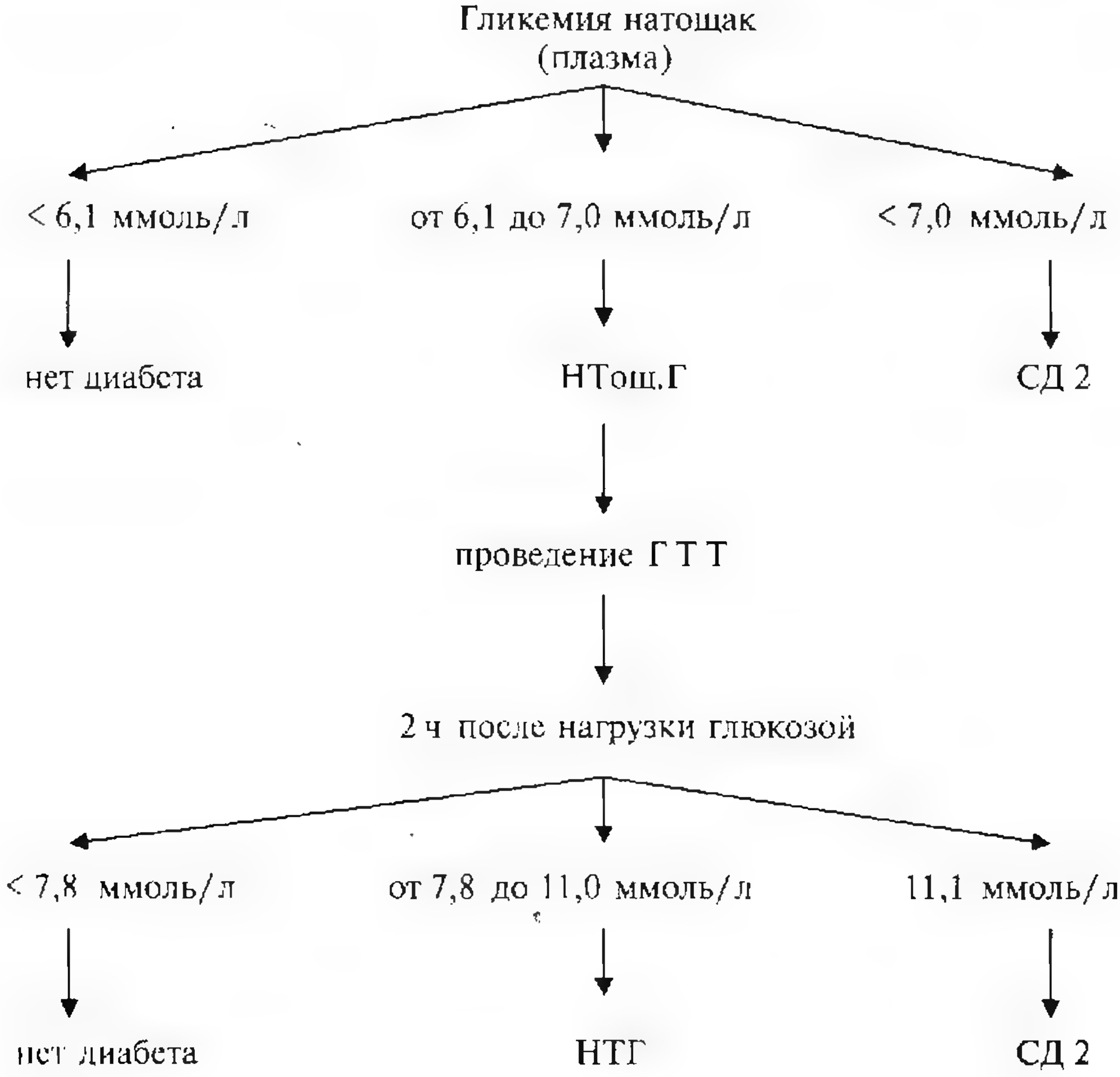


Рис. 4.3. Скрининг СД 2 и других нарушений углеводного обмена по плазме крови

4.5. Сахарный диабет типа 1

Сахарный диабет типа 1 (СД 1) — классическое аутоиммунное заболевание, в основе которого лежит генетически детерминированная и инициированная факторами внешней среды деструкция β-клеток с последующим развитием абсолютного дефицита инсулина. Абсолютная инсулиновая недостаточность, развивающаяся при СД 1, приводит к тяжелым метаболическим изменениям, которые лежат в основе формирования различных клинических признаков и осложнений болезни.

Эпидемиология. СД 1 составляет 10–15% от общего количества больных СД. Риск развития СД 1 в общей популяции около 0,3%. У родственников I степени родства больных с СД 1 риск увеличен до 3–9% (для детей от больной матери — 3%, для детей от больного отца — до 9%, для монозиготных близнецов — 30–50%). Поскольку СД 1 — заболевание, развивающееся в детском или молодом возрасте и оказывающее значимое влияние на качество жизни, актуальность эпидемиологических исследований СД 1 не вызывает сомнений. Это заболевание при несовершенной диагностике и плохом контроле приводит к ранней инвалидизации больных из-за развития осложнений, тем самым принося государству значительный социально-экономический ущерб вследствие снижения трудоспособности и сокращения продолжительности жизни.

Результаты проведенных исследований показывают, что распространенность СД 1 колеблется в широких пределах и зависит от возрастной структуры населения, этнических, культурных и других факторов. Так, в 2000 г. первичная заболеваемость СД 1 максимальна в Европе и Юго-Восточной Азии, минимальна — в Африке, при этом максимальный уровень заболеваемости зарегистрирован в Юго-Восточной Азии у пациентов в возрасте 0—14 лет.

Проведенные в разных странах исследования свидетельствуют об увеличении заболеваемости за последние десятилетия с приростом в среднем на 3,2% в год, при этом наиболее значительное увеличение заболеваемости СД 1 во всех возрастных группах отмечено в Финляндии, Норвегии, Австрии, Дании, Польше. Анализ полученных данных свидетельствует об изменении возраста манифестации СД 1: отмечается «омоложение» СД 1, характеризующееся возрастанием количества заболевших в раннем детском возрасте (до 5 лет).

Этиология СД 1. В настоящее время выделяют генетические и средовые факторы, оказывающие влияние на развитие СД 1.

Давно известно, что предрасположенность к заболеванию СД 1 передается по наследству.

В результате многочисленных генетических исследований доказано, что СД 1 — полигенное заболевание, в 30– 70% случаев оно может быть ассоциировано с генетическими факторами.

Известно 18 областей генома, экспрессирующих локусы, ассоциированные с повышенным риском СД 1. В основном гены, отвечающие за развитие СД 1, локализованы на коротком плече 6-й хромосомы в главном комплексе гистосовместимости — *Human Leukocytes Antigens* (HLA), и включает 3 основных класса генов: I класс — HLA-A, B, C, D, E, F и G генов; II класс — HLA-DR, DQ, DN, DO и DP генов, включающего диабетогенные аллели — HLA-генов высокого риска DR 3/4, DR 3/3, DR 4/4, DQA1*0301, DQB1*0302, DQA1*0501, DQB1*0201 и контрдиабетогенные аллели (диабетопротекторные) — DQB1, D21; III класс — гены факторов комплемента C2 и C4, фактора некроза опухолей α и β, пропердина Bf и 21-гидроксилазы.

Единого маркера HLA, жестко ассоциированного с развитием СД 1 в различных этнических группах, не выявлено, однако роль генетических факторов неоспоримо доказана, при этом она качественно зависит от этнических характеристик и количественно — от спектра генов HLA.

В то же время при наблюдении за монозиготными близнецами отмечено, что СД 1 заболевают до 30–50%, а более половины в течение жизни не имеют клинических проявлений СД, что свидетельствует о значимой роли факторов внешней среды. В связи с чем важно внимательно изучать факторы, инициирующие патологический процесс.

По данным многоцентровых ретро- и проспективных аналитических эпидемиологических исследований доказана роль различных факторов внешней среды, среди которых отмечается влияние:

- географической широты проживания и инсоляции;
- β-цитотропных вирусов: Коксаки (серогруппа B4), ветряной оспы, эпидемического паротита, кори, коревой краснухи, цитомегаловируса;
- вакцинации;
- типа вскармливания (грудное, коровье молоко);
- токсических веществ (соединения нитрозомочевины, нитро- и аминосодержащие вещества), стрептозотоцина, диазоксида, аллоксана и других.

Вариабельность заболеваемости СД 1 в зависимости от географической широты характеризуется тенденцией нарастания к северу от экватора — «феномен северо-южного широтного градиента». При этом риск заболеваемости СД 1 выше для жителей с низкой среднегодовой температурой и ограниченной инсоляцией (северные территории).

В настоящее время такие различия в заболеваемости пытаются связать с дефицитом витамина D, который не только регулирует кальциевый гомеостаз, но и служит активным иммуномодулятором.

Выявлена ассоциация СД 1 и искусственного вскармливания, что объясняется тем, что сывороточный бычий альбумин (белок ABBOS) похож по структуре на белок β-клеток и β-казеин, гомологичный транспортерам глюкозы β-клеток и на 80–82% идентичен участку молекулы IA-2, что может инициировать аутоиммунную реакцию с выработкой диабет-ассоциированных антител. Аутоагрессия в данном случае связана с индуцированием путем молекулярной мимикрии образования антител к казеину и лактоглобулину. В данном случае также возможна индукция аутоиммунного процесса путем молекулярной мимикрии: установлено, что участок белка коровьего молока на 80—82% идентичен участку молекулы IA-2 мембраны β-клетки.

В течение многих лет активно обсуждался вопрос о возможной роли вакцинаций в инициации аутоагрессии, однако завершившиеся в последнее десятилетие исследования опровергли влияние вакцинаций на манифестацию СД 1.

В качестве инициирующих факторов внешней среды предполагалось влияние различных инфекционных заболеваний, особенно вызываемых β-цитотропными вирусами. Возможные механизмы инициации аутоиммунных процессов вирусной инфекцией:

- молекулярная мимикрия, т.е. генерация под воздействием вирусов антивирусных специфических Т-клеток, перекрестно-реагирующих с антигенами β-клеток;
- Bystander T-cell proliferation — в буквальном переводе «пролиферация свидетеля», т.е. развитие при инфекции панкреатотропным вирусом, к примеру, Коксаки В4, достаточно сильного локального иммунного ответа островковоспецифических лимфоцитов памяти.
- *теория суперантигена* — инициация патогенными микроорганизмами (включая микоплазмы, бактерии, вирусы) выраженного иммунного ответа в инфицированном организме путем экспресии суперантигена, который не нуждается в процессинге в антигенпрезентирующей клетке, сразу реагирует с Т-клеточным рецептором и молекулой HLA II 2-го класса, активируя при этом около 30% всего пула Т-клеток (поэтому ему и было дано название «суперантиген»).

В результате завершившихся многоцентровых исследований определено, что только вирус коревой краснухи и энтеровирус имеют «жесткую» ассоциацию с СД 1 (особенно при внутриутробном пораже-

нии). Вирусы Коксаки В, эпидемического паротита, цитомегаловирус, вирус Эпштейн—Барр, вирус ветряной оспы, ретровирус и ротавирус сравнительно редко ассоциируются с СД 1.

Наиболее крупное из проведенных к настоящему времени исследований влияния вакцинаций и инфекций у детей и подростков с диагностированным СД 1 в возрасте до 15 лет — многоцентровое популяционное исследование, проведенное в 7 странах Западной Европы по принципу случай—контроль EURODIAB Substudy 2 Study Group. Результаты исследования свидетельствуют о том, что:

- перинатальные и ранние неонатальные инфекции ассоциированы со статистически достоверным риском развития СД;
- нет доказательств модуляции риска развития СД 1 при проведении вакцинаций (не было выявлено протективного действия вакцинации БЦЖ);
- не обнаружено связи между частотой развития СД 1 и тестируемыми детскими инфекциями;
- общий вес инфекционных заболеваний в дошкольном возрасте имеет протективный эффект в плане развития СД 1, возможно, через специфическое «тренирующее» воздействие на развивающуюся иммунную систему.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, авторы заключили, что эффект воздействия естественных (инфекционные заболевания) и искусственных (вакцины) инфекционных агентов зависит от возраста подвергающегося воздействию лица: внутриутробно или в ранний неонатальный период (при еще не развитой иммунной системе), инфекционные агенты приводят к увеличению риска развития СД 1. В дошкольном возрасте модифицирующее иммунную систему действие инфекционных агентов способствует снижению риска развития СД 1.

Хорошо известна способность аллоксана и стрептозотоцина вызывать деструкцию β-клеток с последующим развитием СД 1. Их токсичность строго дозозависима, в больших дозах они в течение нескольких часов вызывают дегрануляцию β-клеток, заканчивающуюся их некрозом. При длительном поступлении небольших доз токсинов умеренное разрушение β-клеток инициирует формирование аутоиммунных реакций.

Подобным действием обладают другие химические вещества и лекарственные препараты, например, родентицид и пентамидин.

Существуют исследования, свидетельствующие о наличии токсического влияния на β-клетку различных токсических веществ, в том числе широко использующихся в сельском хозяйстве (нитро- и аминосоединения) и некоторых бафиломицетов, инфицирующих корнеплоды.

Эмоциональный или физический стресс зачастую предшествует клинической манифестации СД 1. Причиной этого выступают контринсулярные гормоны, характерные для стресса: катехоламины, глюкагон, кортизол, гормон роста. Эти гормоны повышают уровень глюкозы крови и ингибируют выработку инсулина. Становится ясным, что именно эти эффекты стресса, при наличии скрыто формирующегося диабета с относительной недостаточностью инсулина, вызывают клиническую манифестацию СД 1.

Таким образом, инициация аутоагрессии при СД 1 — сложный полифакторный процесс. При этом следует отметить, что в различных регионах мира имеются различия, обусловленные не только генетическими, но и средовыми особенностями. В литературе практически отсутствуют данные о влиянии на рост заболеваемости СД 1 типа такого фактора внешней среды, как радиационный фон планеты. Очевидно, что патогенетические особенности манифестации СД 1 типа требуют дальнейшего изучения, так как только познав механизм развития болезни, мы сможем предложить действенные меры его предупреждения и патогенетического лечения на доклинических стадиях.

Патогенез. В настоящее время не вызывает сомнений, что СД 1 — результат прогрессирующей под воздействием различных инициирующих экзогенных факторов селективной деструкции инсулинпродуцирующих β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы у генетически предрасположенных лиц. Как следствие в организме устанавливается абсолютная инсулиновая недостаточность, приводящая к тяжелым метаболическим изменениям, которые лежат в основе формирования поздних осложнений болезни, таких как диабетическая полинейропатия, диабетические микро- и макроангиопатии.

В настоящее время течение иммунных процессов, приводящих к развитию СД 1, представляется следующим образом: в результате воздействия одного или нескольких вышеуказанных инициирующих факторов происходит поломка иммунологической толерантности и запуск аутоагрессивной иммунологической реакции. Срыв иммунологической толерантности может происходить на уровне центральной толерантности — в результате дефекта «негативной селекции» аутореактивных клонов в тимусе и недостаточной дифференциации регуляторных клеток, а также на уровне периферической толерантности как следствие дефекта анергии Т-клеток на аутоантигены (рис. 4.4).

Доказательства, позволяющие отнести СД 1 к аутоиммунным заболеваниям: частое сочетание СД 1 с другими аутоиммунными заболеваниями, выявление инсулита у больных, умерших вскоре после манифестации заболевания, выявление у больных СД 1 специфических

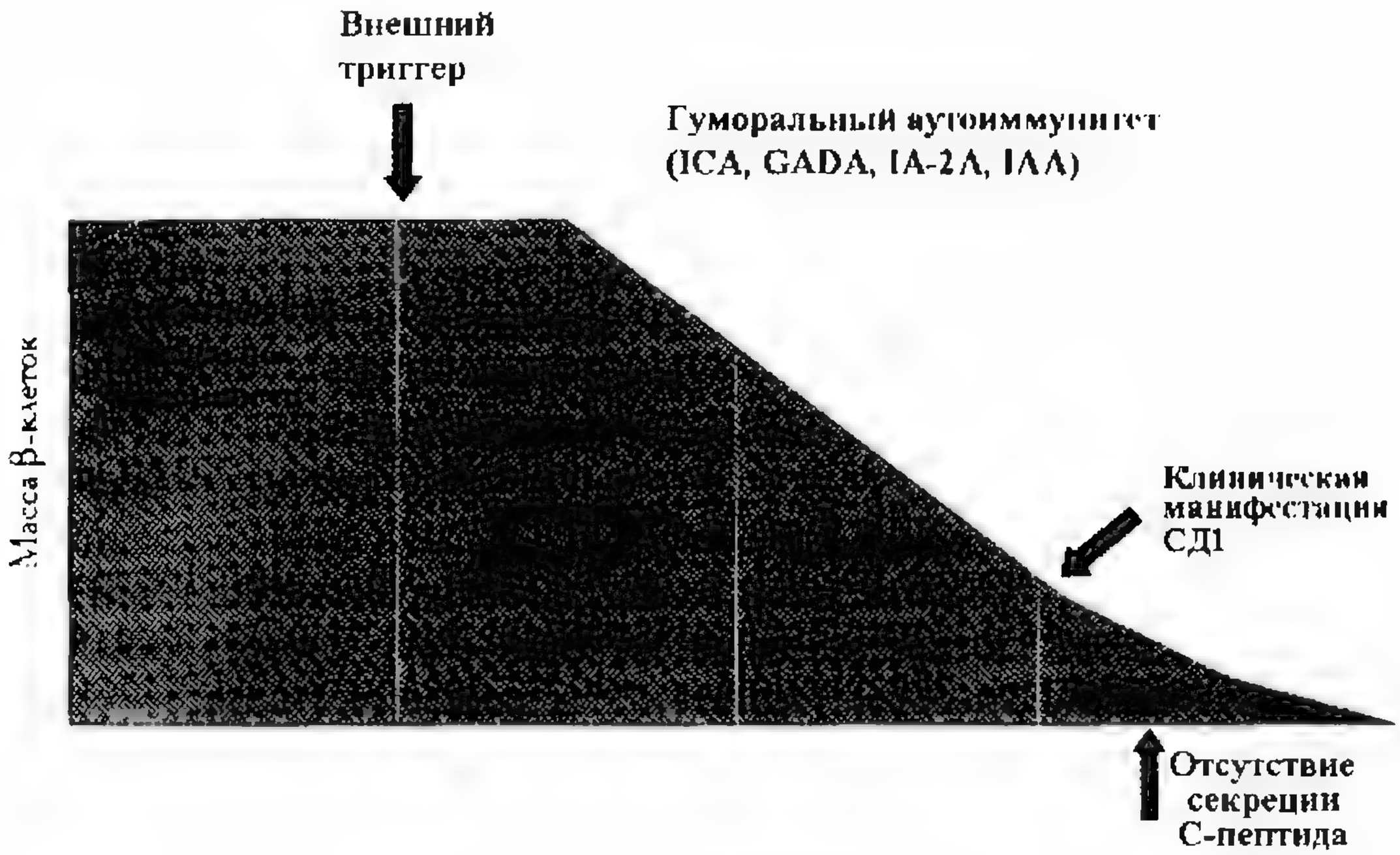


Рис. 4.4. Патогенез СД 1
(*Rosenbloom et al. The J of Clin. Endocr. & Metab., 2000*)

антител к клеткам панкреатических островков и других органоспецифических антител (к тиреоглобулину, микросомальной фракции щитовидной железы, париетальным клеткам желудка, внутреннему фактору желудка, коре надпочечников).

В настоящее время идентифицировано несколько компонентов β-клеток со свойствами антигенов:

- инсулин — единственный известный антиген β-клеток, который с полным правом можно отнести к органоспецифическим антигенам, промотор выработки IAA;
- GAD — фермент, катализирующий образование γ-аминобутировой кислоты. У человека в островках поджелудочной железы в основном экспрессируется GADA 65 и инициирует образование антител GADA;
- тирозинфосфотазаподобный белок ia-2 (insulinoma-associated antigen or islet antigen–2), (ia-2α / ica512) экспрессируется в β-, α-, δ-клетках панкреатических островков, клетках гипофиза и др. и инициирует образование антител (IA-2), которые обнаруживаются более чем в 85% случаев вновь диагностированного СД 1;
- IA-2β (фогрин) — фермент из семейства тирозиновых фосфатаз, относится к трансмембранным белкам, экспрессирую-

щимся в клетках островков, промотор выработки антител к IA–2β;

- Islet Cell Antigen 69 (ICA69) — белковые транскрипты этого антигена кроме β-клеток обнаружены в мозге, сердце, почках, печени. Фактор инициации образования антител ICA69 (выявляются у 70% пациентов с СД 1).

Кроме вышеперечисленных антигенов выделены и некоторые другие, обладающие невысокой степенью специфичности и поэтому менее важные в патогенезе СД 1 (ганглиозид GM 2-1, ICA 69, карбоксипептидаза H, белок теплового шока HSP 60, антигены 37 кДа, 51 кДа, 52 кДа и др.).

Развитие СД 1 можно разделить на 5 стадий, медленно прогрессирующих и переходящих последовательно одна в другую (см. рис. 4.4):

1. Генетическая предрасположенность, реализуемая через определенные антигены HLA системы (выявление генотипов высокого риска развития СД 1 — HLA DR3 и (или) DR4, DQA1*0301, DQB1*0302 или DQA1*0501, DQB1*0201, а также протективных DQA1*0102, DQB1*0602 — в отношении развития СД 1 генотипов HLA).
2. Триггирование, или инициация иммунных процессов.
3. Стадия активных иммунологических процессов, затрагивающая как клеточное, так и гуморальное звено иммунитета — развитие инсулита с активацией гуморальной фазы аутоагрессии и выработкой специфических аутоантител (ICA — Islet Cell Antibody, GADA — Glutamic Acid Decarboxylase Antibody, IA-2A — Islet Antigen 2 Antibody, IAA — Insulin AutoAntibody, CD-38 — аденозин дифосфат-рибозил циклазы и REG — регенерирующий ген и др.) и сенсибилизированных лимфоцитов, приводящая к деструкции β-клеток.
4. Прогрессивное снижение секреции инсулина вследствие постепенной гибели β-клеток (абсолютный дефицит инсулина), характеризующаяся снижением первой фазы инсулиновой секреции при внутривенном глюкозотолерантном тесте.
5. Клинически манифестный СД 1- развитие хронической гипергликемии с клиническими проявлениями заболевания.

Следует заметить, что клинически явный диабет — это 5-я стадия развития заболевания, т.е. ей предшествует достаточно длительный доклинический период, по данным разных авторов, до 3–5, а иногда и до 10 лет. С учетом развития современной диабетологии, существуют реальные возможности диагностики доклинических стадий СД 1, основанные на определении групп высокого риска по результатам гене-

тических исследований, иммунологическому тестированию (выявлению высоких уровней диабет-ассоциированных антител) и, наконец, оценки инсулиновой секреции.

Отличительная черта аутоиммунных заболеваний (тиреотоксикоз, СД 1, ревматоидный артрит, тиреоидит, пернициозная анемия, рассеянный склероз) — различие в заболеваемости лиц разного пола с преобладанием лиц женского пола.

Особенность СД 1 — это манифестация в детском возрасте, тогда как все остальные заболевания развиваются преимущественно в возрасте старше 20 лет.

Патогенетические характеристики СД 1 определяют возможность развития нескольких аутоиммунных заболеваний у одного пациента и появления группы «полиэндокринных» пациентов. Существует 2 основные теории, пытающиеся объяснить сосуществование различных аутоиммунных заболеваний у одного пациента. Первая основывается на предположении, что различные аутоиммунные заболевания могут иметь схожие генетическую основу и экзогенные инициирующие факторы, участвующие в инициации аутоагрессии. В основе второй теории лежит предположение, что антитела, образующиеся при аутоиммунном заболевании, могут перекрестно реагировать с другими органоспецифическими антигенами в связи с наличием у антигенов других органов-мишеней детерминант, схожих с таковыми у органа-мишени первичного заболевания.

В то же время клиническая манифестация СД 1 наступает при дефиците секреции инсулина более 80% и сохранности остаточной секреции инсулина, характеризующейся одновременной секрецией С-пептида. Наличие остаточной секреции инсулина — позитивный фактор для начала заместительной терапии, которая позволяет обеспечить достижение компенсации с минимальными усилиями для пациента и, а также служит источником для компенсаторной гиперплазии β-клеток и развития ремиссии СД 1, что имеет прогностическое значение для сохранения остаточной секреции инсулина и для сохранения качества жизни.

Возможности профилактики СД 1 основаны на понимании патогенеза заболевания и выделении группы высоко риска СД 1. С учетом генетической предрасположенности к СД 1 очевидно, что риск развития заболевания должен быть наиболее высоким у родственников I степени родства пациентов с СД 1. Исходя из вышесказанного, в первую очередь обоснован скрининг родственников I степени родства, так как использование популяционного скрининга экономически нецелесообразно. Оптимальным возрастом для проведения скрининга

принято считать новорожденных и детей в возрасте от 5 до 15 лет (наиболее частый возраст для манифестации классического СД 1).

В настоящее время выбор последовательности выполнения скрининговых мероприятий проводится между двумя принципиально различными подходами:

- первично генетический скрининг, например, скрининг новорожденных на предмет выявления генетических маркеров СД 1, а затем определение уровней антител и метаболических показателей;
- скрининг, основанный на первичном определении уровней аутоантител, ассоциированных с СД 1, а затем генетическое и метаболическое тестирование.

Современная и наиболее экономичная концепция скрининга основана на положении, что риск развития СД 1 повышается с увеличением числа регистрируемых позитивных уровней антител. Такой подход основан на результатах проведенных исследований, доказывающих, что наличие одновременно трех типов антител в диагностических титрах (ICA, IA2, GADA) идентифицирует более чем 50% лиц среди родственников I степени родства больных с СД 1, у которых в течение 5 лет возникнет СД 1. При определении одновременно IA-2A, GADA в позитивных титрах, снижении 1-й фазы инсулинового ответа и наличии диабетогенных HLA-генотипов у родственников I степени родства риск развития (при длительном наблюдении) возрастает до 80%.

Превентивная терапия СД 1 основана на использовании различных подходов, однако эффективные методы профилактики до настоящего времени не разработаны.

Существующие подходы к иммуноинтервенции при СД 1:

- использование кортикостероидов и цитостатиков не нашло широкого применения в связи с выраженностью серьезных побочных эффектов (нефротоксичность, присоединение оппортунистичных инфекций, риск возникновения злокачественных опухолей);
- использование инсулина, который, кроме заместительной терапии может задержать деструкцию β-клеток, предотвращать развитие инсулита и диабета у высокочувствительных к спонтанному диабету животных. Позитивные иммунологические эффекты инсулина проявляются и в человеческой популяции (нормализация соотношения регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, уменьшение уровня IL-1 сыворотки крови, частичная редукция аутоантител к непанкреатическим анти-

генам). В настоящее время близятся к завершению исследования, цель которых — оценка использования инсулина для предотвращения манифестации СД 1 в группах высокого риска;

- использование никотинамида (1,3 г/м^2/сут) посредством восстановления IL-1 индуцированной ингибиции секреции инсулина, подавления токсичности оксида азота на β-клетки, супрессии экспрессии HLA II на клетках островков, удаления свободных радикалов и индукции дифференцировки стволовых β-клеток. Несмотря на исходные предпосылки, завершенное в настоящее время многоцентровое исследование European Nicotinamide Diabetes Intervention Trial (ENDIT) не подтвердило эффективность никотинамида для снижения риска манифестации СД 1;
- вакцинация полипептидами — теоретически, по аналогии с инсулином, возможно использование различных пептидов в качестве антигена для индукции толерантности (GAD, В-цепи пептида 9-23 инсулина, антигена ICA69, пептида 65 кДа белка теплового шока, пептидных вакцин против Т-клеточных рецепторов, ДНК-вакцин и др.). В настоящее время проводятся исследования по оценке эффективности вышеперечисленных агентов в эксперименте и клинической практике;
- вакцинация BCG (Bacillus Calmette-Guerin), которая в течение 1-го года от начала СД 1 может задержать прогрессию заболевания у людей, однако применение вакцины BCG как метода превентивного лечения СД 1 все же представляется спорным;
- иммунотерапия с использованием моноклональных антител (Mab) нового класса терапевтических препаратов, впервые синтезированных с помощью гибридомной технологии в середине 1970-х годов и использующихся для ингибиции аллоиммунной и аутоиммунной реактивности, противоопухолевой и антивирусной терапии. При СД 1 можно выделить следующие направления применения Mab: удаление активированных клеток, блокирование их функции, нормализация повышенных уровней провоспалительных цитокинов;
- цитокиновая терапия в настоящее время скорее гипотетический и экспериментальный метод влияния на развитие СД 1;
- исключение потребления коровьего молока (см. выше).

Основываясь на полученных знаниях об этиопатогенезе СД 1, вышеперечисленные и новые стратегии иммуноинтервенции будут

тестированы на моделях животных и, в конце концов, применены в человеческой популяции.

Клинические проявления. СД 1 в большинстве случаев верифицируется после появления «больших» симптомов СД.

Жалобы, с которыми пациенты могут обратиться к врачу, включают обильное мочеотделение, жажду, похудание, слабость, утомляемость, снижение работоспособности, судороги в мышцах ног, ухудшение зрения, кожный зуд. Поскольку СД 1 — следствие абсолютного дефицита инсулина, симптоматика нарастает сравнительно быстро, в течение нескольких дней или недель, поэтому пациенты не всегда успевают своевременно обратиться за медицинской помощью и четко сформулировать жалобы на этом этапе, обращая внимание в первую очередь на слабость и утомляемость и связывая их появление со стрессовыми факторами или развитием воспалительных заболеваний. При нарастании симптоматики развивается диабетический кетоацидоз, что сопровождается появлением запаха ацетона изо рта, шумного дыхания, симптомов оглушенности, нарушения сознания, тошнотой, рвотой и другими симптомами интоксикации. До настоящего времени нередко диагноз СД 1 устанавливается при развитии диабетического кетоацидоза.

Быстрое развитие манифестации заболевания не позволяет развиться «поздним» осложнениям СД до установления диагноза СД 1, поэтому жалобы на боли в ногах могут быть следствием электролитного дисбаланса на фоне выраженной полиурии, а нарушения зрения — результатом аккомодативной астенопии, развивающейся при выраженных колебаниях гликемии.

Как указывалось выше, вследствие аутоиммунной природы СД 1 возможно его сочетание с другой аутоиммунной патологией. Более того, согласно международным стандартам, лица с аутоиммунной патологией являются группой риска по развитию СД 1.

При длительном течении СД 1 состояние больных зависит от степени метаболической компенсации и длительности периодов декомпенсации. Выраженная метаболическая декомпенсация сопровождается вышеперечисленными симптомами, характерными для манифестации заболевания. В случае недостаточной компенсации в течение длительного периода у больных развиваются «поздние» осложнения — ангио- и нейропатии, которые не имеют специфичности и не отличаются от таковых при СД 2.

Лечение. Цель лечения СД 1 — достижение и поддержание клинико-метаболической компенсации в течение длительного времени, что позволяет предупредить развитие ангио- и нейропатий и, следователь-

но, снизить риск инвалидизации и продлить жизнь пациентам. Устранение только клинической симптоматики не основная цель в лечении СД 1, так как не обеспечивает предупреждение развития «поздних» осложнений СД.

Питание при СД 1. В течение многих лет принципы диетотерапии при СД 1 включали резкое ограничение, вплоть до исключения, легкоусвояемых углеводов, употребление строго определенного количества калорий в определенное время в соответствии с профилем развертывания действия инсулина. В настоящее время принципы диетотерапии, традиционной основой терапии СД 1, активно пересматриваются. Это обусловлено изменениями в принципах инсулинотерапии, использовании ультракоротких аналогов инсулина, моделировании ритма, близкого к эндогенной секреции инсулина, широким использованием средств мониторинга гликемии и активным обучением пациентов коррекции дозы инсулина по гликемии в домашних условиях.

Основные рекомендации по питанию при СД 1 в настоящее время сводятся к возможности полноценного питания, не отличающегося от питания здорового человека, при адекватном гибком режиме инсулинотерапии и частом контроле гликемии.

Рациональное питание подразумевает эукалорийность (суточная калорийность рациона должна соответствовать физической активности пациента); по составу рацион должен содержать 55–60% углеводов, 15–20% белков и 25–30% жиров, что не отличается от соотношения основных компонентов в питании здорового человека.

Поскольку доза инсулина зависит в первую очередь от углеводов (10 г углеводов в среднем повышают уровень гликемии на 1,7 ммоль/л), с целью оптимизации схемы инсулинотерапии и коррекции дозы инсулина используются различные подходы унификации расчета используемых углеводов — расчет хлебных единиц (ХЕ) или гликемического индекса.

В зависимости от всасывания в желудочно-кишечном тракте различают усвояемые и неусвояемые углеводы. Неусвояемые углеводы не учитываются при расчете ХЕ и не оказывают влияния на гликемический индекс продуктов. В группе неусвояемых углеводов выделяют растворимые и нерастворимые. К нерастворимым неусвояемым углеводам относится целлюлоза, которая человеком в пищу практически не употребляется, так как представляет собой довольно грубую, трудно перевариваемую субстанцию. Источником целлюлозы для человека могут быть лишь биологически активные добавки, в состав которых она входит.

К растворимым неусвояемым углеводам относят пищевые волокна — клетчатку, пектины, гуар, которые, не будучи источником энергии, оказывают сорбирующее действие, способствуют выведению из организма токсинов, радионуклидов, тяжелых металлов, холестерина и т.д., замедляют всасывание углеводов в кишечнике и, разбухая в желудке, создают ощущение сытости.

Облигатная рекомендация здорового питания и питания при СД 1 — содержание до 40 г и более пищевых волокон ежедневно.

Основные источники пищевых волокон — пшеничные и ржаные отруби, хлеб из муки грубого помола с отрубями, крупы (гречневая, перловая, овсяная), грубоволокнистые овощи, ягоды, грибы, орехи и т.д. В табл. 4.4 представлено содержание пищевых волокон в продуктах питания.

В зависимости от скорости всасывания усвояемые углеводы делятся на быстрые — глюкоза, фруктоза (моносахариды), сахароза, лактоза и мальтоза (дисахариды), которые начинают всасываться уже в полости рта и через 5–10 мин после употребления, и медленные — полисахариды, в том числе крахмал. Медленно усвояемые углеводы должны составлять 80% всех углеводов в рационе любого человека, а быстрые всего лишь 20%.

Влияние на организм клетчатки и пектинов следует рассматривать как часть общего действия пищевых волокон. Поэтому некоторые продукты (фасоль, зеленый горошек, пшено, гречневая крупа, свекла, морковь, яблоки, салат и другие) оказывают большее действие, чем это можно было бы ожидать только по содержанию клетчатки (см. табл. 4.4).

Таблица 4.4

Содержание клетчатки в 100 г съедобной части продуктов

Количество клетчатки, г	Пищевые продукты
Очень большое (более 1,5)	Отруби пшеничные, малина, фасоль, орехи, финики, клубника, урюк, овсяная крупа, шоколад, изюм, смородина белая и красная, клюква, крыжовник, чернослив
Большое (1–1,5)	Крупа гречневая, перловая, ячневая, овсяные хлопья «Геркулес», горох лущеный, картофель, морковь, капуста белокочанная, горошек зеленый, баклажаны, перец сладкий, тыква, щавель, айва, апельсины, лимоны, брусника

Количество клетчатки, г	Пищевые продукты
Умеренное (0,6–0,9)	Хлеб ржаной, из сеяной муки, пшено, лук зеленый, огурцы, свекла, томаты, редис, капуста цветная, дыня, абрикосы, груши, персики, яблоки, виноград, бананы, мандарины
Малое (0,3–0,5)	Хлеб пшеничный из муки 2-го сорта, рис, крупа пшеничная, кабачки, салат, арбуз, вишни, сливы, черешня
Очень малое (0,1–0,2)	Мука пшеничная 1-го сорта, хлеб пшеничный из муки 1-го и высшего сорта, манная крупа, макароны, печенье

Система хлебных единиц основана на условии, что 1 ХЕ приравнивается к употреблении 10–12 г усваиваемых углеводов и в большинстве случаев на утилизацию 1 ХЕ требуется от 1 до 4 МЕ (в среднем 2 МЕ) короткого (пищевого) инсулина. При составлении рациона пациент должен учитывать количество использованных ХЕ и в соответствии с этим проводить коррекцию дозы инсулина под контролем гликемии.

Система питания с учетом гликемического индекса основана на учете различия скорости всасывания углеводов и, соответственно, их влияния на колебания гликемии. Гликемический индекс условно показывает, насколько повысится гликемия после употребления различных продуктов питания (за 100% принято сахароповышающее действие глюкозы). Расчет гликемического индекса позволяет оптимизировать инсулинотерапию с учетом всасывания углеводов и важным компонентом оптимального контроля СД и дополняющим систему ХЕ (табл. 4.5).

Кроме вышеперечисленных фактов следует учитывать употребление заменителей сладкого вкуса, среди которых принято выделять сахарозаменители и подсластители, различающиеся по влиянию на гликемию. Сахарозаменители (фруктоза, полиолы — ксилит, сорбит, изомальт, манит) повышают гликемию и по своей калорийности практически не отличаются от обычного сахара, а вторые, заменяя сахар по сладости, не вызывают изменений гликемии и массы тела (ацесульфам калия, L-аспартам, цикламат, неогекспиридин, сукралоза, таумарин и др.), что очень выгодно при диабете и избыточном весе.

При использовании сахарозаменителей следует учитывать их калорийность (табл. 4.6): фруктоза имеет калорийность аналогичную сахару: 1 г — 4 ккал, а все «полиолы» — 1 г — 2,4 ккал (при этом их сладкий вкус в 2 раза ниже по сравнению с сахарозой).

Таблица 4.5

Гликемические индексы некоторых продуктов

Гликемический индекс, %	Перечень продуктов
90–100	Мальтоза, картофельное пюре, мед, «воздушный рис», кукурузные хлопья, кока- и пепси-кола
70–90	Белый и серый хлеб, хрустящие хлебцы, крекеры, рис, крахмал, пшеничная мука, бисквит, песочное тесто, пиво
50–70	Овсяные хлопья, бананы, кукуруза, вареный картофель, сахар, отрубной хлеб, ржаной хлеб, фруктовые соки без сахара
30–50	Молоко, кефир, йогурт, фрукты, макаронные изделия, бобовые, мороженое
Менее 30	Фруктоза, чечевица, соевые бобы, орехи

Таблица 4.6

Содержание калорий в продуктах питания

Продукты	Мера	Вес, г	ккал
Молочные продукты			
Молоко сгущенное без сахара (7,5–10%)	—	110	160–175
Цельное молоко 3,6% жирности	1 стакан	250	155
Простокваша	1 стакан	250	100
Йогурт 3,6% жирн. (см. этикетку с содержанием углеводов)	1 стакан	250	170
Хлебобулочные изделия			
Хлеб белый, булки любые (кроме сдобных)	1 кусок	20	65
Хлеб серый, ржаной	1 кусок	25	60
Хлеб из муки грубого помола, с отрубями	1 кусок	30	65
Хлеб диетический	2 куска	25	65
Сухари	2 шт.	15	55
Панировочные сухари	1 ст. л. с горкой	15	50
Крекеры (сухое печенье, сушки)	5 шт.	15	70

Продукты	Мера	Вес, г	ккал
Соленые палочки	15 шт.	15	55
Мучные и крупяные продукты			
Тесто сырое: — слоеное	—	35	140
дрожжевое	—	25	135
Крупа любая (в т.ч. манная*): - сырая	1 ст. л. горкой	20	50–60
– рис (сырой/каша)	1 ст./2 ст. л. горкой	15/45	50–60
- вареная (каша)	2 ст. л. горкой	50	50–60
Макаронные изделия: — сухие	1,5 ст. л.	20	55
— отварные	3–4 ст. л.	60	55
Мука тонкого помола, ржаная	1 ст. л. горкой	15	50
Мука грубого помола, цельные зерна пшеницы	2 ст. л.	20	65
Мука соевая цельная, полужирная	4 ст. л. с верхом	35–45	200
Крахмал (картофельный, кукурузный, пшеничный)	1 ст. л. горкой	15	50
Пшеничные отруби	12 ст. л. верхом	50	135
«Попкорн»	10 ст. л.	15	60
Блины	1 большой	50	125
Оладьи	1 средний	50	125
Клецки	3 ст. л.	15	65
Рафинированные углеводы			
Сахар-песок*	1 ст. л. без горки, 2 ч. л.	10	50
Сахар кусковой (рафинад)*	2,5 куска	10–12	50
Варенье, мед	1 ст. л., 2 ч. л. без горки	15	50
Фруктовый сахар (фруктоза)	1 ст. л.	12	50
Сорбит	1 ст. л.	12	50
Овощи			
Горошек (зеленый и желтый, свежий и консервированный)	4 ст. л. с горкой	110	75
Бобы, фасоль	7–8 ст. л.	170	75
Кукуруза: — в зернах (сладкая консервированная)	3 ст. л. с горкой	70	75
— в початке	0,5 крупной	190	75

Продолжение табл. 4.6

Продукты	Мера	Вес, г	ккал
Картофель: — отварной, печеный клубень	1 средний	65	55
— пюре*, готовое к употреблению (на воде) — пюре*, готовое к употреблению (на воде и масле)	2 ст. л. с горкой 2 ст. л. с горкой	80 90	80 125
— жареный, фри	2–3 ст. л. (12 шт.)	35	90
Картофельные чипсы	—	25	145
Картофельные оладьи	—	60	115
Кукурузные и рисовые хлопья (готовые завтраки)	4 ст. л. с верхом	15	55
Мюсли	4 ст. л. с верхом	15	55
Свекла	—	110	55
Фрукты и ягоды			
Абрикос (с косточкой/без косточки)	2 3 средних	130/120	50
Ананас (с кожурой)	1 большой кусок	90	50
Апельсин (с кожурой/без кожуры)	1 шт. средней величины	180/130	55
Арбуз (с коркой)	1/8 часть	250	55
Банан (с кожурой/без кожуры)	1/2 шт. средней величины	90/60	50
Брусника	7 ст. л.	140	55
Бузина	6 ст. л.	170	70
Вишня (с косточками)	12 крупных	110	55
Виноград *	10 шт. средней величины	70-80	50
Груша	1 шт. небольшая	90	60
Грейпфрут (с кожурой/без кожуры)	1/2 шт.	200/130	50
Гуава	—	80	50
Дыня «колхозница» с коркой	1/12 часть	130	50
Ежевика	9 ст. л.	170	70
Земляника	8 ст. л.	170	60
Инжир (свежий)	1 шт. крупный	90	55
Киви	1 шт. средней величины	120	55

Продукты	Мера	Вес, г	ккал
Клубника	10 средних	160	50
Клюква	1 лукошко	120	55
Крыжовник	20 шт.	140	55
Малина	12 ст. л.	200	50
Мандарины (с кожурой/без кожуры)	2–3 шт. средних или 1 большой	160/120	55
Манго	1 шт. небольшое	90	45
Папая	1/2 шт.	140	50
Персик нектарин (с косточкой/без косточки)	1 шт. средний	100/120	50
Персик (с косточкой/без косточки)	1 шт. средний	140/130	50
Сливы синие (с косточками/без косточек)	4 шт. маленьких	120/110	50
Сливы красные	2–3 средних	80	50
Хурма	1 средняя	70	—
Черешня (с косточками)	10 шт.	100	55
Черника (голубика)	8 ст. л.	170	55
Яблоко	1 среднее	100	60
Сухофрукты			
Бананы	—	15	50
Курага	2 шт.	20	50
Соки натуральные 100%, без добавления сахара			
Виноградный*	1/3 стакана	70	В среднем 60
Сливовый, яблочный	1/3 стакана	80	
Красносмородиновый	1/3 стакана	80	
Вишневый	1/2 стакана	90	
Апельсиновый	1/2 стакана	110	
Грейпфруговый	1/2 стакана	140	
Ежевичный	1/2 стакана	120	
Мандариновый	1/2 стакана	130	
Клубничный	2/3 стакана	160	
Малиновый	3/4 стакана	170	
Томатный	1,5 стакана	375	
Свекольный, морковный	1 стакан	250	
Другие напитки			
Квас, пиво	1 стакан	250	

окончание табл. 4.6

Продукты	Мера	Вес, г	ккал
Кока-кола, пепси-кола (обычная) *	1/2 стакана	100	
«FAST-FOOD»			
Гамбургер двойной — 3 ХЕ; Биг-мак тройной — 1 ХЕ; Пакет картофеля-фри, маленький — 1 ХЕ; Пицца (300 гр.) — 6 ХЕ			
По хлебным единицам не подсчитываются:	Мясо, рыба, сыры, творог (не сладкий), сметана, майонез	—	—
— пиво светлое	до 0,5 л	—	—
— овощи и зелень в обычных порциях (до 200 г):	Листовой салат, огурцы, петрушка, укроп, репчатый лук, цветная, белокочанная капуста, редис, редька, репа, ревень, шпинат, грибы, помидоры	До 200	В среднем 40
Орехи и семечки			
Арахис с кожурой	45 шт.	85	375
Грецкие орехи	1/2 лукошка	90	630
Кедровые орешки	1/2 лукошка	60	410
Лесные орехи	1/2 лукошка	90	590
Миндаль	1/2 лукошка	60	385
Орехи «Кешью» («Cashew»)	3 ст. л.	40	240
Семечки подсолнечные	—	более 50	300
Фисташки	1/2 лукошка	60	385

* Данные продукты не рекомендуется употреблять при сахарном диабете из-за высокого гликемического индекса.

Примечание. 1 ХЕ — количество продукта, содержащее 10–12 г чистых углеводов. 1 ХЕ повышает сахар крови на 1,7–2,2 ммоль/л.

Для усвоения 1 ХЕ требуется 1–4 ед. инсулина.

1 стакан = 250 мл;

1 кружка = 300 мл;

1 лукошко = 250 мл.

Таким образом, в настоящее время имеется возможность использования практически свободной, «либерализованной» диеты при соблюдении гибкого режима инсулинотерапии и регулярной коррекции дозы инсулина по гликемии. В случае использования методики инсулинотерапии с введением стабильных доз инсулина в определенное время необходимо строгое соблюдение режима питания с поддержанием стандарта суточной калорийности, калорийности каждого блюда, соотношения белков-жиров-углеводов на каждый прием пищи (завтрака, обеда и ужина с «перекусами» между основными приемами) и времени приема пищи.

Инсулинотерапия при СД 1. Инсулинотерапия — единственный эффективный метод лечения СД 1, представляет собой различные методики заместительной терапии, направленные на адекватное замещение абсолютного дефицита инсулина и нормализацию метаболизма углеводов, белков, жиров; полное устранение симптомов заболевания и предупреждение развития осложнений. Инсулинотерапия, которая повсеместно используется с 1922 г., позволила существенно увеличить продолжительность и качество жизни лиц с диабетом и до настоящего времени является единственным методом лечения СД 1, а также все чаще используется при лечении СД 2.

Целевые значения гликемии, которые должны быть обеспечены при проведении инсулинотерапии, представлены в табл. 4.7 а, б.

Таблица 4.7 а

Целевые значения гликемии и HbA1c при СД 1.
Целевые значения гликемии и HbA1c для детей
(ISPAD Consensus Guidelines, 2000)

Параметры	Контроль		
	отличный	**удовлетвори-тельный**	**плохой**
Гликемия натощак	4,0–7,0	> 7,0&< 9,0	> 9,0
Через 2 ч	5,0–11,0	11,0–14,0	> 14,0
Ночная гликемия	3,6–6,0	< 3,6 или > 9,0	< 3,0 или > 11,0
HbA1c	< 7,6	7,6–9,0	> 9,0

Таблица 4.7 б

Целевые значения гликемии и HbA1c при СД 1

	HBA1c, %	Гликемия натощак, ммоль/л	Гликемия постпрандиальная, ммоль/л
ADA (American DA)	< 7,0	5,0–7,2	<10,0
CDA (Canadian DA)	⩽ 7,0	4,0–7,0	5,0–10,0
AACE/ACE (Amer. Academ. Clin. Endoc / Amer. Coll. of Endocrinol.)	⩽ 6,5	< 6,1	<7,8
ANAES (French Nation Agency)	⩽ 6,5	5,0–7,2	<10,0
IDF (Int. Diabetes Federation)	< 6,5	<6,0	<7,5
WHO, 1999 (World Health Organisation)	< 6,0 6,5	5,0–6,0	<6,1

Для проведения инсулинотерапии используются препараты, различающиеся видовой принадлежностью, степенью очистки, способом консервации и продолжительностью действия (фармакокинетикой).

В настоящее время практически не используются препараты инсулина животного происхождения (свиной и говяжий).

Идентичны молекуле инсулина человека препараты инсулина, полученные полусинтетическим методом ферментно-зависимой замены аланина на треонин, а также методом генной инженерии с использованием рекомбинантных технологий (синтеза с переносом геномного ДНК материала в непатогенный штамм *E. Coli K12*, синтезирующей инсулин, или в пищевые дрожжи, синтезирующие «мини-проинсулин», из которого ферментным способом выделяют инсулин, абсолютно аналогичный инсулину человека. В настоящее время рекомбинантные препараты инсулина человека — это препараты первого выбора для лечения СД.

Качество препаратов инсулина определяется несколькими параметрами: степенью очистки белкового препарата, особенностями консервантов и пролонгаторов действия инсулина, определяющими его pH.

Степень очистки препарата инсулина определяется по содержанию проинсулина и проинсулинподобных веществ. Современные технологии (многократная хроматография) позволяют производить инсулины очень высокой степени очистки (например, высоко-

очищенный инсулин или монокомпонентный инсулин, с содержанием проинсулиноподобных веществ менее 10 и 1 частиц на 1 миллион молекул инсулина соответственно). Инсулины такой степени очистки производятся наиболее крупными производителями препаратов инсулина; это оптимальные препараты, рекомендуемые к использованию. В то же время мелкие производители инсулина выпускают препараты с меньшей степенью очистки.

Консерванты предназначены для обеспечения длительного хранения инсулина, особенно при многократном заборе препарата из флакона. Использование различных консервантов определяет некоторые различия в переносимости препаратов инсулина. Также различные пролонгаторы действия инсулина (протамин или сурфен) оказывают влияние на индивидуальные особенности переносимости препаратов инсулина и стабилизаторы, определяющие буферные свойства препарата инсулин. Наиболее распространенный пролонгатор действия инсулина — это протамин, на основе которого выпускаются инсулины средней продолжительности действия — NPH или НПХ (нейтральный протамин Хагедорна), обладающие нейтральным pH и оптимальной переносимостью. Реже используется пролонгатор сурфен, обладающий кислой реакцией, что у определенной категории пациентов вызывает местную реакцию. Этот инсулин не должен смешиваться с другими препаратами инсулина, имеющими нейтральную среду.

Первые препараты инсулина содержали лишь 1 МЕ инсулина в 1 мл, в последующем длительно использовались инсулины с концентрацией 40 МЕ в 1 мл, а с 1970-х годов прошлого века используются препараты инсулина 100 МЕ в 1 мл. В настоящее время оптимальная концентрация инсулина — 100 МЕ в 1 мл. По длительности действия выделяют препараты короткого и пролонгированного действия (табл. 4.8, 4.9, 4.10).

Таблица 4.8

Длительность действия наиболее употребимых препаратов и человеческого инсулина (упрощенные рекомендации)

Тип препарата	Начало	Максимум	Продолжительность	
			малые дозы (разовые)	большие дозы (разовые)
1. Инсулины короткого действия	15–40 мин	1,5–4 ч	4–6 ед: 4 ч	14–16 ед: 6 ч

Окончание табл. 4.8

Тип препарата	Начало	Максимум	Продолжительность	
			малые дозы (разовые)	большие дозы (разовые)
2. Инсулины промежуточного действия	2 ч	6–8 ч	8–10 ед: 12–14 ч	> 20 ед: 16–18 ч
3. Инсулины длительного действия	4 ч	8–10 ч	8–10 ед: 14 ч	> 20 ед: 20–22 ч

Таблица 4.9

Наиболее употребимые препараты инсулина короткого действия

Препарат	Производитель	Вид инсулина
Актрапид НМ	Ново Нордиск, Дания	Генно-инженерный инсулин человека
Хумулин R	Эли Лили, США	Генно-инженерный инсулин человека
Инсуман – Рапид	Санофи-Авентис, Германия	Генно-инженерный инсулин человека
Генсулин Р	Биотон, Польша	Генно-инженерный инсулин человека
Моносуинсулин МК	Белмедпрепараты, РБ	Свиной
Моноинсулин ЧР	Белмедпрепараты, РБ	Генно-инженерный инсулин человека

Таблица 4.10

Наиболее употребимые препараты инсулина пролонгированного действия

Препарат	Производитель	Вид инсулина
Протафан НМ	Ново Нордиск, Дания	Генно-инженерный инсулин человека
Генсулин Н	Биотон, Польша	Генно-инженерный инсулин человека
Хумулин N	Эли Лили, США	Генно-инженерный инсулин человека
Базаль Н–инсулин	Санофи-Авентис, Германия	Генно-инженерный инсулин человека
Семилонг (Лонг)	Белмедпрепараты, РБ	Свиной
Протамин ЧС	Белмедпрепараты, РБ	Генно-инженерный инсулин человека

При проведении инсулинотерапии следует различать 2 принципиально отличных подхода. Первый — инсулинотерапию только препаратами короткого действия, показанную при установлении диагноза, при декомпенсации сахарного диабета и при развитии обострения интеркуррентных заболеваний. Второй — комбинированная инсулинотерапия, которую пациент получает в амбулаторных условиях. При определении схемы инсулинотерапии для амбулаторных условий следует учитывать необходимость поддержания базальной инсулинемии и создание болюсных пиков инсулинемии, определяющих усвоение абсорбированных в желудочно-кишечном тракте продуктов питания, что соответствует физиологическому ритму секреции инсулина.

В здоровом организме секретируется до 60 МЕ инсулина, при этом базальная секреция, не зависимая от приема пищи, составляет в среднем 1 МЕ/ч, т.е. 24 МЕ/сут. При необходимости утилизации съеденной пищи отмечается дополнительная «болюсная» секреция инсулина. Как указывалось ранее, стимулированная пищей секреция составляет 1 МЕ на каждые 10–12 г углеводов (рис. 4.5). Исходя из приведенных фактов, проводится выбор первоначальной дозы инсулина — в среднем 0,5–0,8 МЕ/кг и последующее распределение суммарной дозы в течение суток в соответствии с режимом питания. При впервые выявленном СД 1 суточная потребность в инсулине несколько ниже и, как правило, не превышает 0,5 МЕ/кг. Невысока потребность в инсулине у детей: 0,2–0,4 МЕ/кг. Увеличение потребности возникает при развитии декомпенсации или кетоацидоза, в пубертатном периоде, при наличии инсулинорезистентности, обусловленной аутоиммунными реакциями или при СД 2.

Оптимальный метод инсулинотерапии — это интенсивный режим, основанный на моделировании физиологического ритма секреции инсулина посредством создания базальной инсулинемии введением пролонгированного инсулина 1–2 р/сут в зависимости от продолжительности действия используемого препарата. Болюсная секреция инсулина обеспечивается введением инсулина короткого действия перед приемами пищи из ориентировочного расчета 1,5–2 МЕ на 10–12 г углеводов перед завтраком, 0,8–1,2 МЕ перед обедом и 1,0–1,5 МЕ перед ужином.

Следует помнить, что первоначальный выбор дозы при интенсивном режиме инсулинотерапии не облигатный, а только ориентировочный. В дальнейшем проводится коррекция дозы инсулина по гликемии в зависимости от привычек и режима питания пациента. Многообразие препаратов инсулина определяет возможности использования различных комбинаций пролонгированных и короткодействующих препаратов инсулина (рис. 4.6).

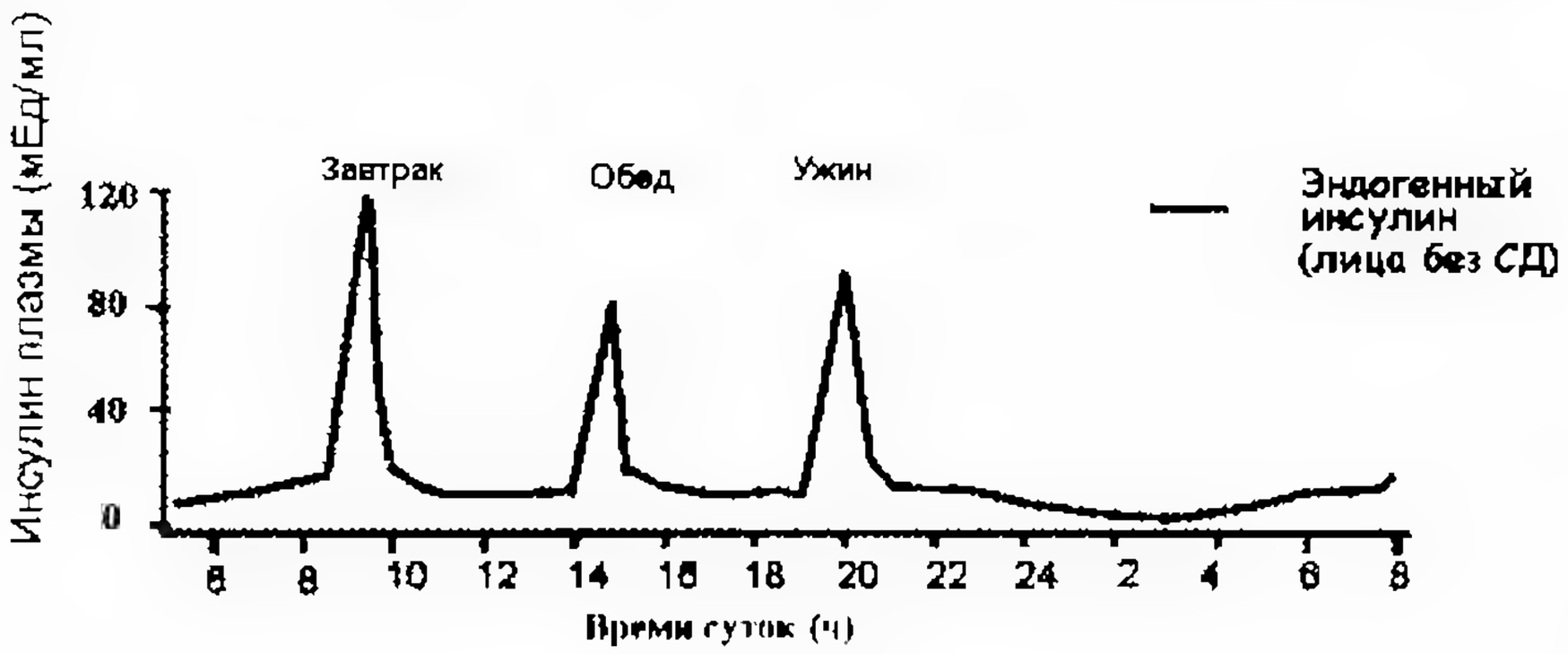


Рис. 4.5. Физиологический ритм инсулиновой секреции (*Handbook of Diabetes, 2-nd ed., G.Williams, J.C. Pickup, 1999; C. Fanelli, S. Pampanelli et al., Prevention Noct. Hypo in Intens Ther of NIDM, ADA 58-th SS, June, 1998; P Home Insulin Therapy in International Textbook of Diabotos Mellitus, 1997*)

В настоящее время созданы и выпускаются премиксы (готовые смеси) инсулина, в которых смешивание инсулина короткого и пролонгированного действия осуществляется в производственных условиях. Смешивание проводится в различных соотношениях:

- 10% инсулина короткого действия и 90% — пролонгированного (10/90);
- 20% инсулина короткого действия и 80% — пролонгированного (20/80);
- 30% инсулина короткого действия и 70% — пролонгированного (30/70);
- 40% инсулина короткого действия и 60% — пролонгированного (40/60).

При использовании премиксов уменьшается количество инъекций инсулина и оптимизируется профиль инсулинемии. В то же время при гибком режиме дозирования сохраняются преимущества интенсивного режима инсулинотерапии.

Как показал клинический опыт, использование схемы интенсивной инсулинотерапии генно-инженерными инсулинами человека не обеспечило полной идентичности действия экзогенного инсулина с физиологической инсулинемией, что инициировало разработку новой группы лекарственных препаратов — аналогов инсулина, отличающихся от инсулина человека аминокислотной последовательностью участка В-цепи и сохраняющих гипогликемизирующее действие. В настоящее время разработаны аналоги инсулина ультракороткого действия, которые обеспечивают более быстрое начало действия инсулина (через 5—10 мин), полностью соответствующее времени абсор-

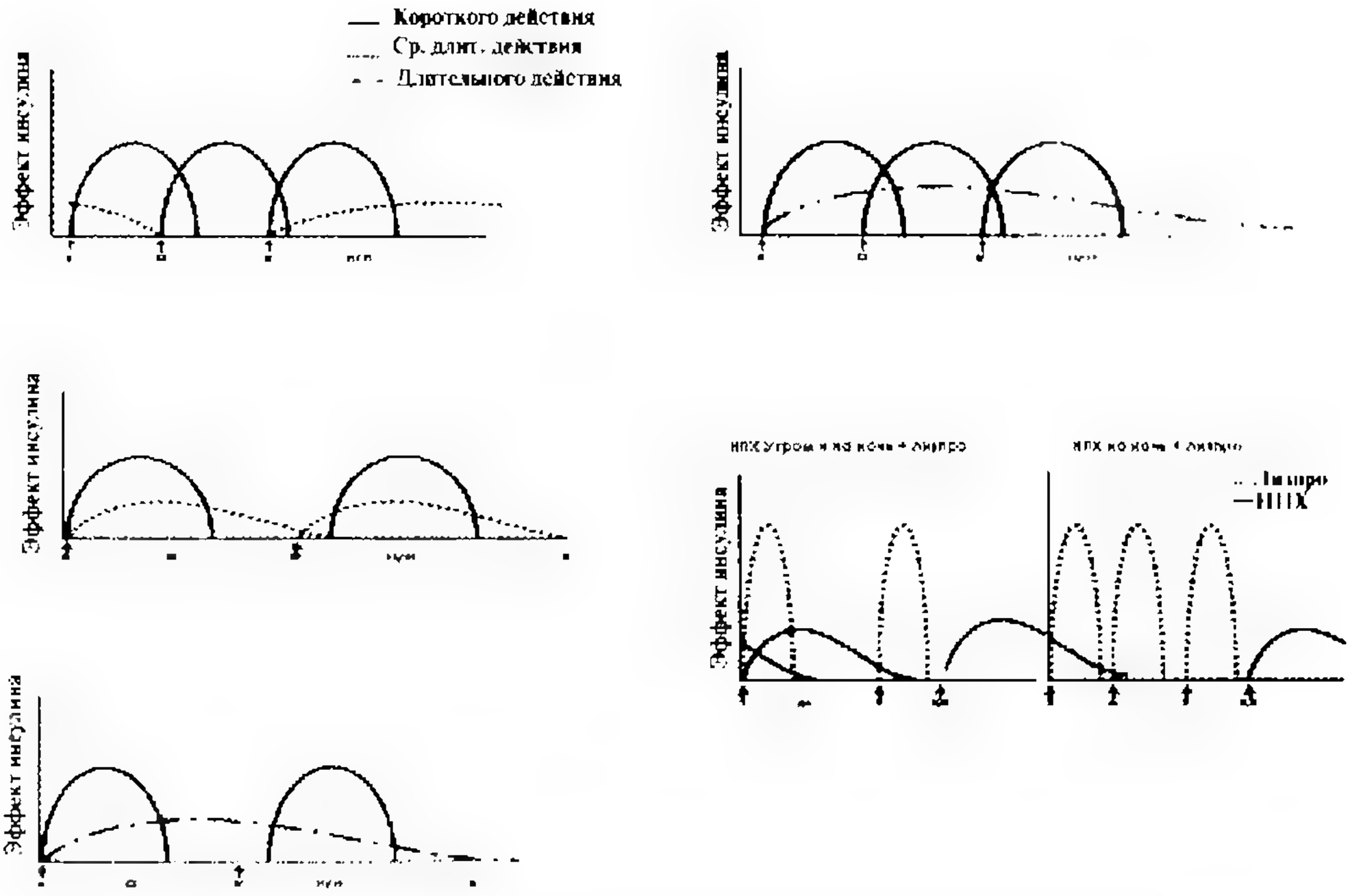


Рис. 4.6. Различные схемы инсулинотерапии

ции пищи после еды. В результате пациент может вводить инсулин практически одновременно с приемом пищи (а не с интервалом 30 мин, как при введении инсулина короткого действия), что оптимизирует качество жизни с СД, обеспечивает более полноценную компенсацию и снижает риск гипогликемических реакций.

В клинической практике используются 3 аналога инсулина ультракороткого действия: инсулин ЛизПро (Хумалог), Аспарт (Новорапид) и глюлизин (Апидра). ЛизПро и Аспарт имеют нейтральную pH и начинают действовать через 10–20 мин, максимум действия отмечается через 1–3 ч, продолжительность действия — до 3–5 ч. Глюлизин начинает действовать также через 10–20 мин, максимум действия наступает через 55 мин, среднее время пребывания в системном кровотоке — 98 мин, pH нейтральный.

По аналогии с премиксами генно-инженерного инсулина созданы премиксы ультракоротких аналогов инсулина и инсулина средней продолжительности действия (25% ультракороткого аналога + 75% средней продолжительности действия или 30% + 70%, или 50% + 50%, 75% + 25%), что позволяет минимизировать количество инъекций и обеспечить адекватный гликемический контроль.

Для обеспечения базальной инсулинемии созданы растворимые аналоги инсулина пролонгированного действия, обеспечивающие практически 24-часовой гипогликемизирующий эффект без пиков

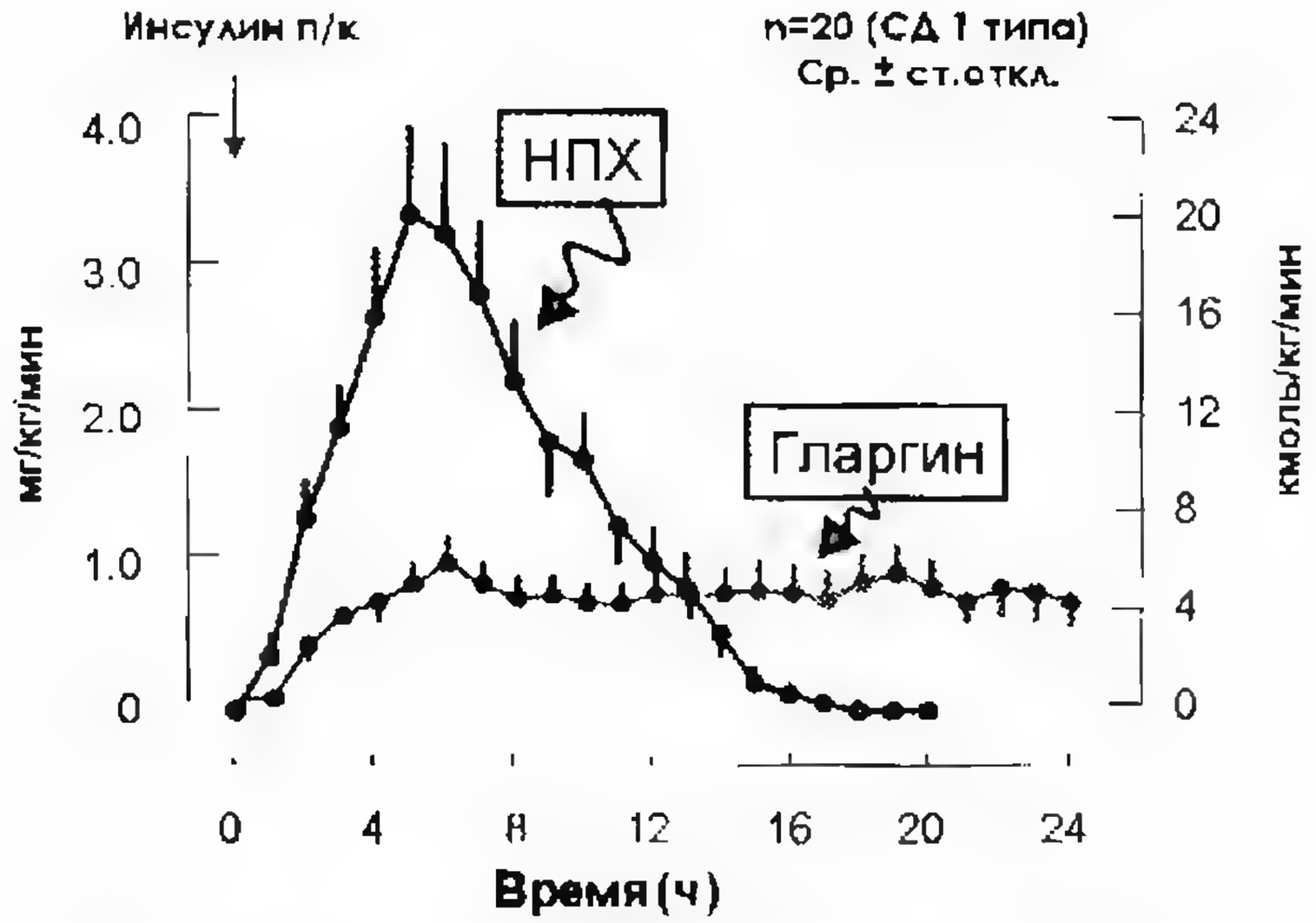


Рис. 4.7. Эффект пролонгированных аналогов
(*Lepore M. et al. 2000. — Vol. 49. — P. 2142–2148*)

действия: гларгин (Лантус) и детемир (Левемир). Гларгин начинает действовать через 1 ч, средняя продолжительность действия — 24 ч, максимальная — до 29 ч, pH 3,5 -4,5 (рис. 4.7). Детемир начинает действовать через 2–4 ч, максимальный эффект — от 3 до 14 ч, продолжительность действия — до 24 ч, нейтральный pH.

Препараты инсулина вводятся подкожно, внутримышечно или внутривенно в зависимости от длительности действия препарата инсулина и состояния больного. Препараты инсулина короткого действия могут вводиться всеми указанными путями. Препараты инсулина пролонгированного действия и пролонгированные безпиковые аналоги инсулина запрещено вводить внутривенно.

Вместе с тем традиционное подкожное введение инсулина нефизиологично, поскольку оно не обеспечивает прямое физиологическое замещение эндогенного инсулина. Физиологическое поступление эндогенного инсулина из поджелудочной железы связано с поступлением по воротной системе в печень, где до 40—50% инсулина элиминируется и происходит непосредственное влияние на углеводный обмен через гепатоциты, и лишь остальное количество попадает в периферическое кровообращение. При подкожном введении инсулина он вначале проходит по большому и малому кругу кровообращения, затем по печеночным артериям достигает мишени — гепатоцитов. Понятно, что в этом случае для достижения физиологической концентрации инсулина в печени необходим гораздо более высокий уровень инсулинемии в периферической крови.

Другая проблема при подкожной инсулинотерапии включается в изменении периода полужизни инсулина. У здорового человека период полужизни циркулирующего инсулина составляет около 4 мин. После всасывания подкожно введенного инсулина короткого действия период жизни удлиняется примерно в 10 раз (до 40 мин), а пролонгированного действия до нескольких часов. Некоторая часть (около 10—20%) подкожно введенного инсулина подвергается энзиматическому расщеплению в месте инъекции еще до того, как он попадает в кровоток.

Существуют различия в локальной деградации инсулина в зависимости от места инъекции. Так, при введении инсулина в область подкожной клетчатки передней брюшной стенки, скорость всасывания инсулина максимальна, а при введении в область бедра — минимальна. Кроме того, для всасывания инсулина имеет значение наличие липодистрофий или инфильтратов в месте введения препарата, соблюдение технических правил выполнения инъекции.

При введении инсулина следует соблюдать нижеприведенные правила:

- инсулин короткого действия вводят за 30 мин до еды, а ультракороткого действия — непосредственно перед едой, во время еды или сразу после прием пищи;
- инсулин короткого действия целесообразно вводить в подкожную клетчатку передней брюшной стенки, а пролонгированный — в плечо или бедро;
- вводить инсулин следует глубоко в складку подкожно-жировой клетчатки, избегая мест липодистрофии;
- места инъекций следует чередовать.

Кроме введения инсулина подкожно для проведения постоянной инсулинотерапии используются ингаляционный метод введения инсулина (AERx) и непрерывная подкожная инфузия инсулина с использованием инфузионных систем с открытой петлей (помпы).

При проведении инсулинотерапии возможно развитие осложнений, не позволяющих обеспечить адекватную компенсацию СД 1, в виде феномена Сомоджи — повышенного уровня гликемии натощак (> 11,1 ммоль/л) после ночной гипогликемии (< 2,2 ммоль/л) и феномена рассвета (down phenomen) — повышенный уровень гликемии натощак в ранние утренние часы, после 4 ч утра, (> 11,1 ммоль/л) при нормальном уровне гликемии в полночь и в 3 ч ночи. В детском возрасте наиболее частым осложнением бывает феномен рассвета, который обусловлен гепатической продукцией глюкозы, повышением выработки контринсулярных гормонов и развитием инсулинорезистентности. Для выявления и коррекции дозы при названных состо-

яниях рекомендуется мониторирование уровня гликемии в течение суток (6–12 р/сут). Оптимальный вариант — система постоянного мониторирования уровня глюкозы (CGMS), которая обеспечивает определение до 288 значений гликемии в течение 72 ч, но не позволяет оценивать результаты в режиме реального времени.

При проведении инсулинотерапии облигатным компонентом системы лечебных мероприятий служит проведение домашнего мониторинга гликемии с использованием портативных глюкометров. Рекомендации научного подразделения рабочей группы по регистрации глюкозы крови селективными электродами Международной федерации по клинической химии и лабораторной медицине по самоконтролю гликемии определяют необходимость использования тест-систем, калибрующихся исключительно по плазме (для снижения вероятности ошибки) и указывают, что частота тестирования при многократном введении инсулина должна составлять не менее 3–4 р/сут (при необходимости должны проводиться ночные, пре- и постпрандиальные определения.

В настоящее время неопровержимо доказано, что только длительное поддержание нормальных показателей компенсации диабета (HbA1c < 6,5%) может предупредить развитие осложнений и ограничение трудоспособности. Преимущества использования интенсивной методики инсулинотерапии неоспоримы, однако при выборе метода лечения врач должен учитывать индивидуальные особенности пациента (его настроенность и уровень обучения, позволяющие управлять диабетом).

4.6. Сахарный диабет типа 2

Эпидемиология. СД 2 составляет 80–90% от общего количества больных сахарным диабетом. При этом в последние десятилетия отмечается неуклонный рост первичной и общей заболеваемости, что сопровождается ростом количества больных. По данным на 1995 г., в мире болели СД 2 150 млн человек, в 2004 г. — 230 млн человек, а согласно прогнозам, к 2030 г. количество больных превысит 370 млн. При этом максимальный прирост больных отмечается в развивающихся странах (Индия, Китай, Пакистан, Индонезия и др.).

Прирост больных СД 2 тесно ассоциирован с нарастанием массы тела в популяции: риск СД 2 у лиц с ожирением в равноценной возрастной группе увеличивается более чем в 2–3 раза, что подтверждено многочисленными исследованиями.

Среди факторов, способствующих росту заболеваемости СД 2, выделяют:

- постарение населения за счет увеличения продолжительности жизни;
- нерациональное питание, способствующее увеличению массы тела;
- гиподинамия;
- урбанизация, приводящая к увеличению количества стрессовых ситуаций в жизни потенциальных пациентов;
- широкое употребление различных медикаментозных средств, способных вызвать нарушение углеводного обмена;
- наследственная предрасположенность и этнические факторы.

Рост заболеваемости СД ставит перед обществом новые социальные и медицинские проблемы, так как кроме затрат на лечение СД возникает необходимость принятия мер, направленных на лечение осложнений, приводящих к инвалидизации и/или летальному исходу.

Риск сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, в том числе инфаркта миокарда, ишемического инсульта, облитерирующего атеросклероза различных локализаций, сердечных аритмий, гипертрофии левого желудочка, дислипидемии и т.д.) и обусловленной ею летальности, превышает показатели популяции без СД в 2–2,5 раза. Развитие СД 2 нивелирует частоту инфаркта миокарда между мужчинами и женщинами, чаще встречаются атипичные формы инфаркта, увеличивается частота отека легких, нарушений сердечного ритма и т.д. Частота инсультов превышает показатели идентичных возрастных групп. СД занимает первое место среди причин, приводящих к слепоте. В 10–20 раз чаще у диабетиков развиваются гангрены конечностей, приводящие к ампутациям. Стойкую инвалидизацию пациентов вызывает развитие хронической почечной недостаточности как следствие диабетической нефропатии. Только 20% из числа больных СД 2 достигают возраста средней продолжительности жизни или незначительно превышают его.

Многие годы считалось, что СД 2 вполне безобидное заболевание, и поэтому ему не уделялось должного внимания. Проведенные исследования, отслеживающие результаты качества жизни пациентов с легким течением СД 2 и даже с нарушенной толерантностью к глюкозе в возрасте 30–55 лет, продемонстрировали, что через 11 лет умер каждый пятый пациент. Все выше перечисленные факторы определяют актуальность проблемы СД 2 как в медицинском, так и в социальном аспекте.

Этиология. В настоящее время выделяют генетические и средовые факторы, оказывающие влияние на развитие СД 2, роль и значимость которых постоянно уточняются.

Генетические факторы. Известно, что предрасположенность к СД 2 в большинстве случаев передается по аутосомно-доминантному типу наследования. При этом конкордантность по СД 2 достигает у близнецов 100%. Выделение единого генетического маркера СД 2 не представляется возможным, так как наследование этого заболевания сцеплено с множеством генов, отвечающих за различные процессы.

В настоящее время имеются доказательства связи нарушений биосинтеза и реализации действия инсулина, секреция мутантных инсулинов с заменой аминокислот в А- или В-цепи с полиморфизмом 11-й хромосомы. Существуют доказательства полиморфизма генов 19-й хромосомы при СД 2, определяющих синтез рецепторов к инсулину, что обусловливает развитие инсулинорезистентности периферических тканей. Установлено также, что ген, расположенный на 1 хромосоме, контролирует синтез количества белков-транспортеров, принимающих участие в транспорте глюкозы, и также вносит определенный вклад в развитие инсулинорезистентности.

Основной фактор внешней среды, приводящий к развитию СД 2, это переедание, на фоне гиподинамии вызывающее ожирение. Принципиальны факты все более широкого использования большого количества легкоусвояемых углеводов и жиров в системе «быстрого питания» и существенное ограничение физической активности, особенно в последние десятилетия. Определенный вклад в развитие ожирения вкладывают повторяющиеся стрессовые ситуации, сопровождающиеся повышением активности симпатоадреналовой системы.

Патогенез. При ожирении достоверно уменьшается количество афинных к инсулину рецепторов, нарушается структура рецепторов и развивается состояние относительного дефицита инсулина при нормо- или гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия в этой ситуации объясняется гиперсекрецией инсулина, снижением скорости его метаболического клиренса, повышением уровня С-пептида, проинсулина. При этом претерпевает существенные изменения и секреция инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой: исчезает характерный для нормальной функции β-клеток ранний пик секреции инсулина при исходно более высоком уровне базальной секреции. В результате общее количество инсулина не снижается, а даже превышает нормальные значения. В то же время недостаточность первой фазы инсулиновой секреции — факт, позволяющий объяснить развитие и сохранение

гипергликемии при нормальных показателях глюкозы крови натощак (т.е. нарушение толерантности к глюкозе).

Нарушения первой фазы инсулиновой секреции отмечаются у пациентов с нормальной и избыточной массой тела, у родственников пациентов первой степени родства и служит ранним признаком нарушений углеводного обмена.

Задержка первой фазы секреции инсулина оказывает такое же влияние на метаболизм углеводов, как и абсолютные нарушения секреции инсулина. Во-первых, отмечается отсутствие адекватного подавления секреции глюкагона и относительная гиперглюкагонемия, которая на фоне манифестации СД 2 приводит к увеличению продукции глюкозы в печени (за счет распада гликогена — гликогенолиза) и развитию гипергликемии. Во-вторых, невозможность или отсутствие быстрой инсулиновой реакции на гипергликемию приводит к избыточному накоплению глюкозы и гликогена печенью с последующей утренней гипергликемией. В-третьих, параллельно повышается скорость липолиза и возрастает уровень свободных жирных кислот.

Доказано существование другого патологического механизма, участвующего в формировании СД 2 — феномена глюкотоксичности, суть которого заключается в снижении функции β-клеток на фоне хронической гипергликемии за счет снижения количества белков-транспортеров глюкозы в плазме (GLUT-2), регулирующих поступление глюкозы в клетки. Мембранные белки GLUT-2 обладают низким сродством к глюкозе и осуществляют непосредственный процесс переноса глюкозы через клеточную мембрану, где под влиянием глюкокиназы начинается процесс метаболизма глюкозы. При гипергликемии отмечается снижение количества белков-транспортеров глюкозы на 40–50%, что позволяет оценивать гипергликемию в виде отдельного патогенетического механизма, ухудшающего секрецию инсулина и усугубляющего прогрессию СД 2.

Существует еще один механизм, способный влиять на развитие СД и связанный с ограничением скорости утилизации глюкозы за счет снижения активности ключевых ферментов гликолиза. Доказаны мутации гена глюкокиназы, сопровождающиеся снижением количества и/или активности фермента, лимитирующего превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат. Форма СД, развивающаяся в результате мутации гена глюкокиназы, получила название MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) и характеризуется развитием СД 2 в молодом возрасте.

Особенность манифестации СД 2 — олигосимптомность (отсутствие в большинстве случаев «больших» симптомов диабета). Вследствие олигосимптомности установление диагноза обычно происходит

при обследовании по поводу интеркуррентных заболеваний или целенаправленного скрининга.

Преимущественные проявления, регистрируемые при СД 2 — «малые» симптомы, характеризующие длительное течение СД и развитие специфических «поздних» осложнений заболевания.

Вторая особенность манифестации СД 2 — выявление осложнений сахарного диабета (ретинопатии, катаракт, нефропатии, нейропатии и др.) при установлении диагноза. Этот факт свидетельствует о том, что диагноз СД 2 вследствие его бессимптомности устанавливается существенно позже появления нарушений углеводного гомеостаза и хронической гипергликемии.

Среди особенностей клинических проявлений СД 2 отмечается высокая частота сочетания с ожирением, что результируется развитием метаболического синдрома у подавляющего большинства пациентов (более 80%). Критерии верификации метаболического синдрома, установленные Международной федерацией сахарного диабета (2004), включают *окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин + 2 любых критерия из нижеследующих:*

- триглицериды > 1,7 ммоль/л;
- холестерол липопротеидов высокой плотности < 0,9 ммоль/л для мужчин и < 1,1 ммоль/л для женщин;
- АД >130/80 мм рт ст;
- гликемия натощак > 5,6 ммоль/л.

Частота развития СД 2 в сочетании с метаболическим синдромом, с одной стороны, определяет высокие риски сердечно-сосудистой патологии, а с другой — тактику лечения, включающую не только сахароснижающую терапию, но и мероприятия, направленные на коррекцию артериального давления и дислипидемии.

Лечение СД 2 включает обязательное использование рекомендаций по модификации образа жизни (рациональное питание, физические нагрузки — активные и пассивные, психологическая настроенность), назначение гипогликемизирующих средств и коррекцию ассоциированных состояний (в первую очередь ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии).

Рекомендации по коррекции питания включают:

- редукцию суточной калорийности для снижения массы тела при сбалансированном соотношении белков, жиров и углеводов;
- ограничение легкоусвояемых углеводов и обогащение рациона грубоволокнистой клетчаткой;
- ограничение животных жиров;
- ограничение соли (рис. 4.8).

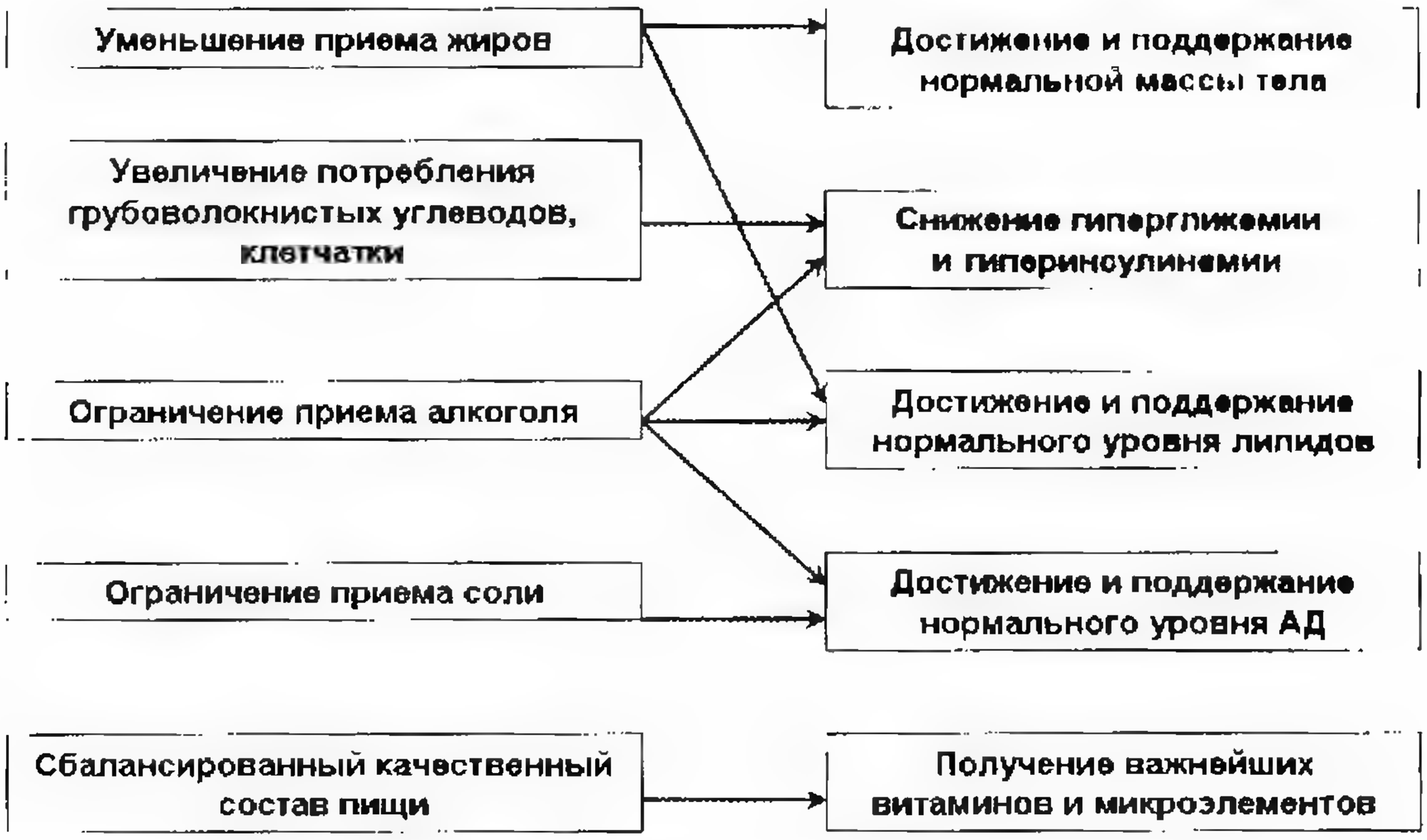


Рис. 4.8. Принципы диетических рекомендаций при СД 2

Редукционные диеты рекомендуются лицам с избыточной массой тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м^2) или ожирением (ИМТ > 30,0 кг/м^2). Для большинства пациентов суточная калорийность должна составлять 1000–1200 ккал/сут для женщин и 1200–1600 ккал/сут для мужчин.

Рекомендуемое соотношение пищевых ингредиентов включает 15–20% белков, 45–65% углеводов и до 30% жиров. При этом содержание в рационе насыщенных жиров не должно превышать 7% от суточной калорийности. Доказано, что омега-3 жирные кислоты рыбьего жира или оливкового масла — производные эйкозапентаеновой кислоты — оказывают положительное влияние на спектр атерогенных липопротеидов и липидный состав клеточных мембран, поэтому в рацион рекомендуется введение оливкового масла и морепродуктов.

Диеты с низким содержанием углеводов не рекомендуются при СД 2 (общее количество углеводов < 130 г/сут). Важно использование грубоволокнистой клетчатки в количестве до 40 г/сут, что возможно только при использовании обогащенных продуктов питания или биологически активных добавок. К растительной клетчатке относятся целлюлоза, гемицеллюлоза, лигнины, смолы, пектин, гуар, плантекс. Эти вещества обладают рядом полезных свойств:

- целлюлоза, гемицеллюлоза и лигнины способны набухать за счет связывания воды и, увеличиваясь в объеме, вызывать ощущение наполнения желудка и сытости;

- волокна абсорбируют на себя свободную глюкозу, холестерин и способствуют снижению их всасывания из кишечника;
- волокна способствуют образованию гелей, замедляя скорость отщепления молекул глюкозы от природных полисахаридов;
- клетчатка замедляет время транзита пищи;
- нерастворимые волокна составляют основу для формирования каловых масс и тем самым регулируют перистальтику кишечника и стул.

Энергетическая ценность рациона должна соответствовать энергозатратам пациента и способствовать редукции массы тела. Для достижения отрицательной динамики массы тела рекомендуются субкалорийные диеты (1200–1800 ккал/сут). При нормальной массе тела энергетическая ценность пищи должна составлять: в состоянии покоя 20 ккал/кг; при легкой физической нагрузке — 30–40 ккал/кг; при физической работе средней тяжести — 40–50 ккал/кг; при тяжелом физическом труде — 50–60 ккал/кг. Расчет суточной калорийности рациона производят на 1 кг нормальной («идеальной») массы тела. Для вычисления нормальной массы тела рекомендуется использование индекса массы тела (ИМТ). Потеря массы тела должна составлять около 300–400 г за неделю.

Режим питания: рекомендуется регулярное дробное питание.

Кроме рекомендаций по питанию пациент должен получить рекомендации по физическим нагрузкам (табл. 4.11). Доказано, что на фоне адекватных физических нагрузок снижается посталиментарный уровень гликемии за счет безинсулиновой утилизации глюкозы при мышечной работе. Происходит также стимуляция поглощения глюкозы вследствие активации анаэробного гликолиза и улучшения чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину. Одновременно физические упражнения активируют центральные механизмы влияния на общее состояние пациента. При этом отмечается снижение эмоционального напряжения, улучшается состояние тонуса сосудов, что способствует восстановлению артериального давления, респираторной функции, функции желудочно-кишечного тракта.

Предпочтение следует отдавать аэробным нагрузкам, а их активность определяется общим состоянием пациента, т.е. возрастом больного, степенью выраженности клинических проявлений заболевания и его осложнений, наличием патологии сердечно-сосудистой и/или респираторной системы, тренированностью пациента. Занятия начинаются с минимальных нагрузок. Активность нарастает постепенно до рекомендуемой в течение 4–6 недель. Желательно выбрать вид физической нагрузки, вызывающий у больного положительные эмоции.

При СД 2, когда возраст больных чаще всего превышает 50–60 лет, рекомендуются ходьба, бег трусцой, работа в саду или огороде, различные виды тренажеров, физическая зарядка с использованием специальных комплексов упражнений. В качестве начальной физической активности рекомендуется, например, ходьба продолжительностью 30–45 мин 3–5 дней в неделю (цель — 150 мин в неделю).

Таблица 4.11

Физическая активность в лечении СД 2

Интенсивность	Время, мин	Вид
Легкая	30	Медленная ходьба
Средняя	20	Быстрая ходьба, велосипед
Тяжелая	10	Бег по лестнице или холмам
Очень тяжелая	5	Плавание

Согласно действующим рекомендациям Международной федерации диабета от 2006 г., при установлении диагноза СД 2 одновременно с рекомендациями по коррекции питания пациенту должно быть назначено медикаментозное лечение. Алгоритм назначения гипогликемизирующих препаратов представлен на схеме (рис. 4.9). Целевые значения компенсации СД 2 представлены в табл. 4.12.

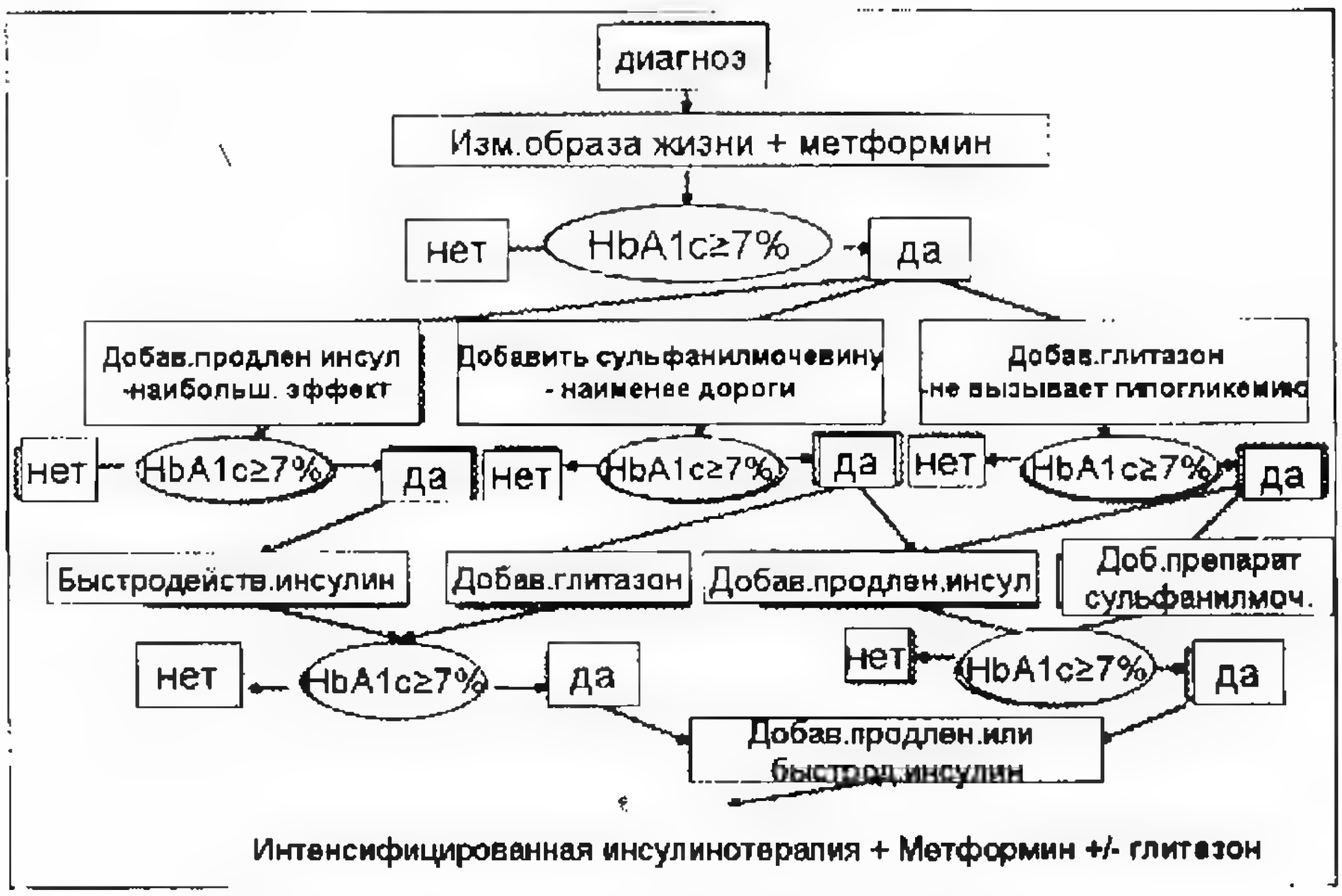


Рис. 4.9. Алгоритм терапии СД 2.
(Консенсус Американской диабетологической ассоциации и Европейской диабетологической ассоциации по изучению диабета (2006 г.).
Diabets care. — August 2006. — Vol. 29. — № 8)

Таблица 4.12

Критерии компенсации СД 2. ВОЗ и Европейская группа по политике в области диабета в 1998 г.

Показатель	Низкий риск	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA1c, %	= 6,5	> 6,5	> 7,5
Глюкоза плазмы венозной крови: натощак/перед едой, *ммоль/л*	: 6,1	>6,1	= 7,0
Глюкоза капиллярной крови (самоконтроль): натощак перед едой, *ммоль/л*; после еды (пик), *ммоль/л*	= 5,5 < 7,5	5,5 = 7,5	= 6,1 > 9,0

Препараты выбора при назначении гипогликемизирующей терапии — препараты группы бигуанидов, тиазолидиндионов, сульфонилмочевины и инсулин. Кроме вышеназванных препаратов в комплексном лечении СД 2 для обеспечения нормогликемии могут быть использованы ингибиторы всасывания глюкозы, ингибиторы всасывания жира, меглитиниды (регуляторы постпрандиальной гликемии), инкретины, ингибиторы дипептидил-пептидазы 4.

Бигуаниды, в частности метформин, относятся к препаратам первого выбора, что обусловлено доказанностью его позитивного влияния не только на углеводный обмен, но и на отдаленные исходы СД — сосудистые осложнения, в том числе сердечно-сосудистую летальность.

Бигуаниды — производные гуанидинового ряда. В клинической практике в настоящее время используются препараты, производные диметилбигуанида (глюкофаж, сиофор, метформин, диформин и др.).

Метформин не оказывает влияния на секрецию инсулина и не способен к действию в условиях отсутствия инсулина, поэтому его основные эффекты могут быть отнесены к пострецепторным и экстрапанкреатическим. Основной механизм действия метформина заключается в повышении скорости утилизации глюкозы гепатоцитами и миоцитами за счет активации анаэробного гликолиза, что может сопровождаться повышенным накоплением в тканях продуктов анаэробного гликолиза — пировиноградной и молочной кислот. Одновременно угнетается глюконеогенез, в результате чего сопровождается гликогенизацией печени, замедлением процессов липогенеза и жировой инфильтрации гепатоцитов. В результате отмечается восстановление использования глюкозы жировыми и мышечными клетками за счет активации транспортеров глюкозы (GLUT-2 и GLUT-4) и внутриклеточной глюкоки-

нам. Угнетение липогенеза проявляется незначительным снижением синтеза атерогенных липидов.

Положительное влияние метформина проявляется через замедление абсорбции глюкозы и жиров в кишечнике и активацию липолиза, в результате чего уменьшается потребность в избыточной секреции инсулина и снижается исходная гиперинсулинемия.

Особенно следует отметить эффект метформина, выгодный при лечении больных с СД 2 и ожирением — бигуаниды обладают аноректигенными свойствами. Этот эффект метформина не сохраняется при длительном использовании, но позволяет в начале терапии легче добиться снижения массы тела за счет облегчения усилий пациента по соблюдению рекомендаций редукционной диеты и предотвратить набор веса при длительном лечении.

Существуют доказательства позитивного влияния метформина на гемореологические свойства крови за счет повышения фибринолитической активности крови, уменьшения уровня тканевого активатора плазминогена, снижения уровня фактора Виллебранда, уменьшения агрегации тромбоцитов; также метформин нормализует патологическую проницаемость капилляров.

Как указывалось выше, метформин — препарат первого выбора в начале лечения СД 2. Изначально доза метформина должна составлять 500 мг/сут. Далее титрацию дозы производят каждые 7–14 дней до достижения терапевтического эффекта (максимальная суточная доза — 3000 мг). Среднетерапевтическая доза метформина, обеспечивающая оптимальное соотношение «эффективность—побочные эффекты» составляет 2000 мг/сут. Метформин рекомендуется принимать одновременно с приемом пищи. Допустимо использование комбинаций метформина с производными сульфонилмочевины, тиозолидиндионами, меглитинидами, ингибиторами α-глюкозидазы, инсулином.

В настоящее время метформин выпускается в виде препаратов короткого и пролонгированного действия. В желудочно-кишечном тракте метформин хорошо всасывается, затем практически не метаболизируясь и не связываясь с белками плазмы, выделяется почками. Кумуляция метформина весьма незначительна. 75% метформина короткого действия экскрегируется в течение 7–8 ч, а полная экскреция регистрируется к 20–24 ч. По многочисленным наблюдениям вероятность развития лактацидоза при использовании метформина составляет 0,032 на 1000 пациентов в год.

Таким образом, метформин:

- оказывает антигипергликемическое действие, так как не влияет на инсулинемию;

- обладает аноректигенным эффектом;
- потенцирует гиполипидемический эффект;
- активирует фибринолиз, снижает ингибитор активатора плазминогена-1, замедляет пролиферацию гладкомышечных волокон;
- снижает периферическую инсулинрезистентность;
- подавляет глюконеогенез в печени;
- тормозит всасывание глюкозы в тонком кишечнике;
- улучшает утилизацию глюкозы в печени, мышцах, жировой ткани.

Кроме того, по результатам UKPDS метформин при СД 2 снижает на 39% риск инфаркта миокарда; на 36% риск смерти (от всех причин); на 42% риск смерти от СД; на 32% все осложнения СД (по сравнению с терапией производными сульфонилмочевины и инсулинотерапией p=0,021 по всем случаям смерти и p=0,0034 по осложнениям СД). Доказанность кардиоваскулярного протективного эффекта метформина обусловлена многофакторностью механизмов васкулярной протекции.

Противопоказания к назначению метформина:

- кетоацидоз и другие коматозные и прекоматозные состояния;
- беременность, лактация;
- острые инфекции или обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний;
- хирургические вмешательства (плановые и экстренные);
- нарушение функции почек, печени;
- сердечно-сосудистая недостаточность (хроническая или острая), инфаркт миокарда или прогрессирующая стенокардия;
- гангрены и другие заболевания периферических сосудов с клиническими проявлениями ишемии;
- заболевания легких с явлениями легочной недостаточности и манифестной гипоксии;
- анемии (любого происхождения);
- злоупотребление алкоголем (хронический алкоголизм).

Кроме того, не рекомендуется назначение бигуанидов в сочетании с препаратами, усугубляющими развитие молочного ацидоза (салицилаты, барбитураты), при использовании рентгеноконтрастных веществ, на фоне выраженной дегидратации любой этиологии.

Индивидуальная непереносимость метформина проявляется в виде диспептических расстройств, неприятных ощущений в эпигастральной области, металлического вкуса во рту. Диспептические явления (тошнота, рвота, дискомфорт или боли в животе, нарушения стула

и др.) часто носят преходящий характер и при приеме препарата во время или после еды исчезают.

Аллергические реакции встречаются крайне редко и проявляются кожным зудом и высыпаниями. Практически исключены гипогликемические состояния (при монотерапии). Длительный прием метформина приводит к снижению абсорбции витамина B_{12} в кишечнике, поэтому с учетом частоты развития нейропатий рекомендуется использование регулярных курсов витаминотерапии, которые предотвратят неблагоприятное воздействие дефицита витамина B_{12} на функцию нейронов. С учетом фармакологических особенностей метформина риск развития лакацидоза минимален, однако при его назначении следует соблюдать определенные предосторожности:

- избегать передозировок препарата;
- не назначать метформин при наличии противопоказаний;
- при развитии острых состояний, приводящих к развитию гипоксий, метформин должен быть отменен.

Производные сульфонилмочевины (СМ). Структура препаратов СМ может быть представлена следующей формулой: $R1\text{-}SO_2\text{-}NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}R_2$, где R изменяются и влекут за собой изменения свойств препарата. Эффект снижения гликемии при использовании препаратов СМ объясняется в первую очередь панкреатотропным действием стимуляции секреции инсулина. Доказано наличие внепанкреатических эффектов препаратов СМ, включающих:

- потенцирование действия инсулина на мышечную ткань и печень за счет стимуляции поглощения глюкозы;
- угнетение глюконеогенеза;
- снижение активности инсулиназы и скорости деградации инсулина;
- нарушение соотношения фракции свободного и связанного инсулина в сторону увеличения связанного;
- ингибирование секреции глюкагона;
- способность увеличивать количество инсулиновых рецепторов на клеточных мембранах.

В клинической практике применяются 2 генерации препаратов СМ, которые различаются по степени гипогликемизирующего действия (препараты I генерации используются в дозах, определяемых в десятых долях грамма, а препараты II генерации дозируются миллиграммами). Показания для назначения препаратов СМ включают СД 2, в первую очередь у лиц с нормальной массой тела. Использование препаратов СМ (особенно I генерации) при ожирении не всегда оптимально, так как они обладают способностью вызывать длитель-

ную гиперинсулинемию, что может приводить к увеличению массы тела и усугубляет инсулинорезистентность — основной компонент патогенеза СД 2.

К побочным эффектам препаратов СМ относятся гипогликемические реакции, особенно опасные для пациентов с сердечно-сосудистой патологией в связи с возрастанием риска развития инфарктов и инсультов на фоне гипогликемии. Вероятность развития гипогликемических реакций максимальна при использовании глибенкламида и хлорпропамида.

Следует помнить, что гипогликемические реакции, развивающиеся в результате приема препаратов СМ, характеризуются длительным и рецидивирующим течением вследствие кумуляции их печенью. Препараты СМ вызывают побочные эффекты в 3–5% случаев. Наиболее часто отмечаются диспептические расстройства (саливация, тошнота, дискомфорт в животе, нарушения стула, холестаз); аллергические реакции (кожные высыпания, зуд, дерматиты и др.); возможно угнетение функции костного мозга.

Применение препаратов СМ противопоказано при:

- коматозных и прекоматозных состояниях различного генеза;
- беременности и лактации;
- интеркуррентных заболеваниях, сопровождающихся гипертермическими реакциями, болевым синдромом, при плановых и экстренных хирургических вмешательствах, гангренах;
- заболеваниях, сопровождающихся нарушениями функции печени, почек и сердечно-сосудистой недостаточностью;
- угнетении кроветворения (вызывают лейкопении и тромбоцитопении).

В клинической практике наиболее часто используются глибенкламид, гликвидон, гликлазид и глимепирид.

Глибенкламид (маninил, даонил, глинил, эуглюкон) — препарат СМ II генерации, обладающий длительным гипогликемизирующим действием и вызывающий достоверное возрастание уровня инсулина. Период биологического полураспада глибенкламида составляет 35 ч. Глибенкламид метаболизируется в печени с образованием 5 метаболитов, 2 из которых обладают выраженной гипогликемизирующей активностью, что наряду с выраженной способностью к кумуляции (за 5 суток выводится около 95% препарата), объясняет сравнительно высокую частоту гипогликемий на фоне приема глибенкламида. Экскретируется препарат почками и желудочно-кишечным трактом (около 95%), а остальные 5% выделяются в неизменном виде. При назначении глибенкламида следует помнить о возможности его куму-

ляции в печени и экскреции почками, что представляет опасность при развитии нефроангиопатии или наличии пиелонефрита и других заболеваний почек.

Действие глибенкламида ослабевает при его комбинированном применении с барбитуратами, препаратами никотиновой кислоты, салуретиками, глюкокортикоидами, стероидными и тиреоидными гормонами, индометацином.

Усиление действия препарата отмечается при сочетании с ингибиторами АПФ, анаболическими стероидами, пентоксифиллином, салицилатами, сульфаниламидами, тетрациклинами.

В настоящее время выпускается микронизированная форма глибенкламида — маninил 3,5 (1,75). В отличие от обычного глибенкламида, адекватный гипогликемизирующий эффект достигается за счет микронизированных гранул при приеме сравнительно меньшей дозы препарата: для получения эффекта 5 мг глибенкламида достаточно принять 3,5 мг микронизированной формы препарата. Однако метаболические особенности и способность к кумуляции сохраняются, поэтому лечение маninилом 3,5 должно проводиться с учетом вышеназванных противопоказаний.

Гликлазид (диабетон, диамикрон, предиан, реклид, диабет-стоп и др.) — основным отличием его является способность оказывать гемобиологическое действие при активном гипогликемизирующем эффекте за счет введения в структурную формулу СМ гетероциклического азотсодержащего кольца. Риск его кумуляции печенью сравнительно невысок — приблизительно в 3 раза меньше, чем при лечении глибенкламидом. Метаболизируется в печени с образованием 7 метаболитов, 4 из которых обладают незначительной активностью. Отличительная черта гликлазида — восстановление раннего пика, а не второй фазы секреции инсулина, что позволяет избежать длительной гиперинсулинемии и оказывает положительное влияние на липидный состав крови. Перечисленные особенности препятствуют развитию атеросклероза. Гликлазид не вызывает прибавки массы тела, которая достаточно часто отмечается при использовании других препаратом СМ.

Гемобиологическое действие гликлазида проявляется в ослаблении агрегации и адгезии тромбоцитов, угнетении пристеночного фибринолиза за счет нормализации метаболизма простагландинов и восстановления акцепции свободных радикалов, которые противодействуют процессам микротромбоза, лежащих в основе развития ангиопатий, и при длительном применении гликлазида приводят к снижению риска развития и прогрессии осложнений СД, в частности, ретинопатии.

Установлено, что гликлазид обладает селективным влиянием на К-АТФ-зависимые каналы β-клеток островков Лангерганса, не влияя на К-АТФ-каналы сердца и сосудов, что сохраняет физиологический кардиопротективный эффект ишемического прекондиционирования в кардиомиоцитах при ишемии, способствует стабилизации течения ИБС у больных с СД 2 и приводит к снижению риска сердечно-сосудистой летальности по сравнению с другими препаратами СМ.

В настоящее время гликлазид разрешено использовать при наличии диабетической нефропатии и другой патологии почек.

Не рекомендуется сочетание гликлазида с кофеином, теофиллином, ингибиторами МАО (может привести к развитию гипогликемических реакций) и стероидными гормонами, барбитуратами, дифенином, салуретиками (ослабляет сахаропонижающий эффект).

Для обеспечения оптимального комплайенса предложена новая лекарственная форма гликлазида – *Диабетон MB* (гликлазид модифицированного высвобождения), созданный на основе добавления к активному веществу (гликлазиду) гидрофильного матрикса — полимера гипромеллозы.

Диабетон МВ имеет очень высокую биодоступность — 96,7, близкую к абсолютной при суточной дозе 30—120 мг, его метаболиты не обладают гипогликемизирующими свойствами, а клиренс у пациентов с нормальной и нарушенной функцией почек не отличается, что говорит об отсутствии необходимости титрования дозы у этих больных.

Диабетон МВ сохраняет все позитивные свойства гликлазида:

- высокую селективность по отношению к рецептору СМ β-клетки;
- высокую аффинность к рецептору СМ β-клетки, обеспечивающую действенный гипогликемизирующий эффект;
- способность восстанавливать ранний пик секреции инсулина;
- обратимость взаимодействия с рецептором β-клетки, что объясняет сравнительно редкое развитие вторичной резистентности к препарату;
- уникальные гемоваскулярные свойства (угнетение оксидативного стресса, замедление тромбообразования и т.д.);
- низкий риск гипогликемий;
- предотвращает увеличение массы тела и истощение β-клеток.

Диабетон МВ, как и гликлазид, эффективен в виде монотерапии у большинства больных с СД 2, и в комбинированном лечении. В табл. 4.13 приведены основные сравнительные характеристики гликлазида и Диабетона МВ, позволяющие сделать выбор при необходимости назначения гликлазида.

Таблица 4.13

Сравнительные фармакологические характеристики гликлазида и Диабетона МВ

Признак (характеристика)	Гликлазид	Диабетон МВ
Количество действующего вещества в одной таблетке	80 мг	30 мг
Терапевтическая доза	40–320 мг/сут	30–120 мг/сут
Кратность приема	2 р/сут	1 р/сут
Период полувыведения	6–12 ч	≈ 17 ч
Связывание белками плазмы	95%	87–94%

Гликвидон (глюренорм, беглинор) — наиболее существенное отличие от других препаратов СМ заключается в пути его экскреции. Гликвидон метаболизируется в печени и экскретируется преимущественно желудочно-кишечным трактом (95%) и почками (5%), что позволяет использовать его при выявлении нарушений функции почек вследствие диабетического гломерулосклероза, хронического пиелонефрита и других заболеваний. Доказано, что гликвидон не оказывает на этот показатель и на азотовыделительную функцию почек отрицательного влияния.

Гликвидон имеет очень короткий период полувыведения из плазмы крови (около 1,5 ч), что обусловлено быстрыми процессами метаболизации в печени. Образующиеся метаболиты не обладают фармакодинамической гипогликемизирующей активностью и экскретируются с желчью через ЖКТ, поэтому гликвидон практически не кумулируется в организме и не вызывает гипогликемических состояний.

Несмотря на короткий период полувыведения, гликвидон обладает достаточной длительностью действия (около 8 ч), позволяющей индивидуализировать терапию в зависимости от потребностей пациента. На фоне лечения гликвидоном не отмечается прибавки массы тела при обеспечении должного контроля гликемии. Частота побочных эффектов при длительном лечении гликвидоном низкая и не превышает 0,2%.

Глипизид (минидиаб, глюкотрол) — инактивируется в печени с образованием биологически неактивных метаболитов, 90% экскретируется с мочой. Глипизид обладает выраженной экстрапанкреатической гипогликемизирующей активностью, что является основным его отличием от других препаратов СМ. Глипизид характеризуется полной биологической усвояемостью, обладает способностью вызывать быстрое высвобождение инсулина (через 30 мин) и поддерживает гипер-

инсулинемию в течение суток. Побочные эффекты (в том числе и гипогликемические реакции) при приеме глипизида отмечаются редко и характеризуются незначительной степенью выраженности. На фоне длительной терапии отмечается тенденция к нормализации гемореологических показателей: снижается агрегация тромбоцитов, повышается фибринолитическая активность.

В настоящее время создана фармакологическая форма глипизида (глипизид ГИТС), которая заключает препарат в специальную оболочку, гарантирующую медленное всасывание препарата (таблетки, покрытые осмотической оболочкой) и не позволяет таблетку глипизида ГИТС делить на части. Названный препарат обеспечиваст медленное нарастание концентрации в плазме и обеспечивает поддерживать ее в течение 24 ч после приема одной дозы препарата в сутки (5 или 20 мг).

Глимепирид (амарил). Практически весь препарат (более 99,5%) связывается с белком (альбумином). Экскрегируется на 40% с желчью в кишечник и на 60% почками с мочой. Для глимепирида характерно быстрое всасывание (2–3 ч) с периодом полувыведения 5–9 ч. Полностью метаболизируется в печени с образованием 2 метаболитов, один из которых имеет гипогликемизирующую активность приблизительно около 1/3 от исходной молекулы. Особенность механизма действия глимепирида в том, что он связывается с рецептором на мембране β-клетки в несколько раз быстрее, чем другие препараты сульфонилмочевины. Эта особенность дает глимепериду ряд преимуществ:

- инсулинсберегающий эффект, обусловленный увеличением чувствительности β-клеток к глюкозе, секретирующих инсулин в зависимости от колебаний гликемии;
- минимальная стимуляция секреции инсулина при активном внепанкреатическом действии препарата;
- оптимизация поступления глюкозы в кардиомиоциты, что важно для нормализации обмена веществ в сердечной ткани;
- не оказывает влияния на синтез антагониста инсулина глюкагона;
- восстанавливает физиологический ответ поджелудочной железы на физическую нагрузку, снижая тем самым риск гипогликемических реакций у пациентов, ведущих активный образ жизни;
- связывание препарата с отдельным рецептором позволяет использовать его при резистентности к другим препаратам СМ.

Глимеперид не обладает кумулятивным эффектом, поэтому может использоваться при патологии почек. Глимепирид при приеме 1 р/сут эффективно контролирует уровень гликемии в течение 24 ч независи-

мо от времени приема пищи. Выпускается в виде таблеток, содержащих 1, 2, 3, 4, 6 мг активного вещества — глимепирида. Максимальная суточная доза глимепирида составляет 8 мг.

Тиазолидиндионы (ТЗД) являются синтетическими сенситайзерами, повышающими чувствительность к инсулину.

Механизм действия ТЗД связан с изменением транскрипции генов, регулирующих метаболизм глюкозы и липидов, что при сохранении остаточной инсулиновой продукции ведет к повышению транспорта глюкозы и свободных жирных кислот через стенку сосуда в ткань, т.е. повышению чувствительности к инсулину и снижению инсулинорезистентности.

ТЗД — высокоаффинные агонисты PPARγ, повышая чувствительность тканей к инсулину, устраняя ИР мышечной и жировой тканей, усиливают физиологическое действие эндогенного инсулина и при этом снижают его концентрацию в крови.

Действие ТЗД, направленное на преодоление ИР, приводит не только к поддержанию удовлетворительного гликемического контроля, но и предотвращает прогрессирование заболевания, дальнейшее снижение функции β-клеток и прогрессирование макрососудистых осложнений. Рецепторы PPARγ присутствуют во всех клетках сосудистой стенки, участвующих в развитии атеросклероза (в эндотелиальных клетках, гладкомышечных клетках сосудов, моноцитах и макрофагах), поэтому PPARγ лиганды оказывают влияние на практически все перечисленные выше патологические процессы. Оказывая воздействие практически на все компоненты метаболического синдрома, ТЗД потенциально снижают не только уровень гликемии, но и уровни атерогенных липидов и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ТЗД представляют собой новый класс сахароснижающих препаратов, обладающих патогенетическим влиянием на уменьшение степени выраженности ИР при СД 2, которая, в свою очередь, является одной из основных причин развития СД 2 при метаболическом синдроме.

Показанием к применению ТЗД в качестве монотерапии служит впервые выявленный СД 2 с признаками ИР (доступный косвенный маркер ИР — окружность талии более 94 см у мужчин и 80 см у женщин) при неэффективности диеты и режима физических нагрузок.

ТЗД могут быть использованы в виде комбинированной терапии в случае отсутствия адекватного гликемического контроля при приеме бигуанидов (метформина) или любых препаратов сульфонилмочевины. Комбинация ТЗД и метформина основана на наличии различного гипогликемизирующего действия: ТЗД снижают ИР, усиливая утили-

зацию глюкозы в мышечной, жировой ткани и печени, а метформина — на подавлении образования глюкозы в печени.

Комбинация ТЗД с препаратами сульфонилмочевины позволяет воздействовать на 2 основных звена в патогенезе СД 2-го типа: усиливать секрецию инсулина (производные сульфонилмочевины) и повышать чувствительность тканей к действию инсулина (ТЗД). Для улучшения гликемического контроля может использоваться и тройная комбинация (глитазоны, метформин и производные сульфонилмочевины).

Гипогликемическое действие ТЗД проявляется только в присутствии инсулина, поэтому при развитии абсолютного дефицита инсулина монотерапия ТЗД не показана. В то же время ТЗД могут использоваться в комбинации с инсулином.

Пиоглитазон и розиглитазон не обладают гепатотоксичностью, однако при их назначении необходимо мониторировать функцию печени до начала лечения. Повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) или аспартатаминотрансферазы (АСТ) более чем в 2,5 раза служит противопоказанием для назначения ТЗД.

Регулярный контроль ферментов АЛТ, АСТ в ходе лечения не требуется, но может проводиться по рекомендации врача при индивидуальных показаниях.

При увеличении активности АЛТ на фоне лечения более чем в 3 раза необходимо прекратить дальнейший прием препаратов.

У небольшого числа больных прием ТЗД может сопровождаться развитием анемии и отеками.

В 2006 г. опубликован Консенсус Американской диабетологической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета, согласно которому ТЗД — это препараты второго выбора после неэффективности изменений рациона питания и лечением метформином и другими оральными препаратами (сульфонилмочевины, глиниды, ингибиторы α-глюкозидазы и др.) и инсулином, которые могут использоваться в виде комбинированной терапии. При этом отмечалось, что главное преимущество ТЗД перед остальными гипогликемизирующими средствами — улучшение липидного профиля.

Розиглитазон (авандиа, роглит) и *пиоглитазон* (актос, пиоглит и др.) — селективные блокаторы PPARγ-рецепторов, имеют аналогичные характеристики. Розиглитазон обладает несравненно более высоким связующим сродством с PPARγ-рецепторами (в 40–100 раз выше, чем пиоглитазон) при меньшей концентрации препарата в крови. Розиглитазон метаболизируется изоферментными системами цитохрома P450, в основном CYP3C8, в меньшей степени — CYP2C9, а пиогли-

тазон — CYP3A. При терапевтических концентрациях розиглитазона в крови другие изоферменты цитохрома P450, включая CYP3A4, не угнетаются, что исключает вероятность его взаимодействия с другими препаратами.

Доказано, что розиглитазон и пиоглитазон обеспечивают:

- снижение ИР и улучшение чувствительности к инсулину;
- снижение пула висцерального жира при отсутствии значимой прибавки массы тела;
- восстановление функции β-клеток;
- адекватный гликемический контроль;
- снижение артериального давления;
- улучшение показателей липидного профиля;
- снижение экскреции белка с мочой;
- оптимизацию функции эндотелия и активности фибринолиза.

Розиглитазон назначают по 4–8 мг/сут в 1–2 приема одновременно с едой или между приемами пищи. Пиоглитазон назначают по 15–45 мг/сут в один прием.

Уровень глюкозы понижается постепенно, максимальный эффект развивается через 6–8 недель.

Противопоказаниями к применению розиглитазона и пиоглитазона служат: СД 1-го типа, беременность и лактация, кетоацидоз, повышение активности печеночных трансаминаз более чем в 2,5 раза, сердечная недостаточность III–IV класса. В отличие от пиоглитазона, розиглитазон не влияет на фармакокинетику дигоксина, нифедипина, ранитидина, этинилэстрадиола, норэтиндрона, поэтому может использоваться у больных, нуждающихся в постоянной терапии.

Меглитиниды (глиниды, несульфонилмочевинные секретагоги, прандиальные регуляторы гликемии) — препараты, стимулирующие инсулиновую секрецию непосредственно после приема и, соответственно, оптимально регулирующие постпрандиальный уровень гликемии.

Механизм действия глинидов основан на закрытии АТФ-зависимых калиевых каналов и ингибировании вхождения калия в клетку, что приводит к деполяризации мембраны, открытию вольтажзависимых кальциевых каналов и повышению уровня цитозольного кальция с последующим высвобождением инсулина. В отличие от препаратов сульфонилмочевины, высвобождение инсулина под влиянием глинидов не нарушается, если β-клетки находятся в состоянии метаболического стресса в присутствии 2,4-динитрофенола. Предполагалось, что глиниды оказывают сохраняющее действие на биосинтез инсулина в островковых клетках поджелудочной железы, так как не влияют на синтез инсулина.

При приеме глинидов практически нет риска гипогликемии, при лечении используется свободный режим питания (2–4 раза в день). Фармакокинетические особенности метаболизма глинидов позволяют моделировать физиологический профиль секреции инсулина между приемами пищи и в ночное время; благоприятны для создания гибкого индивидуального режима питания, дозировки и адекватного контроля гликемии при обычном режиме питания, а также значительном снижении риска гипогликемии при пропуске пищи.

Глиниды стимулируют быстрое высвобождение инсулина после еды (5–10 мин), оказывают глюкозависимый и дозозависимый эффект стимуляции секреции инсулина, экскретируются ЖКТ, обеспечивают компенсацию СД 2, особенно в первые годы после манифестации заболевания. Глиниды могут использоваться в комбинации с другими гипогликемизирующими средствами: оптимальной комбинацией служит сочетание глинидов и метформина, что теоретически и практически позволяет потенцировать гипогликемизирующее действие двух различных по механизму действия препаратов: β-тропный эффект глинидов и периферический эффект бигуанидов. Кроме того, возможно сочетание репаглинида с ингибиторами всасывания глюкозы.

В настоящее время существует 2 препарата группы глинидов — репаглинид (новонорм) и нателинид (старликс). Репаглинид — производное бензойной кислоты, сходен с молекулой глибенкламида, принимается в соответствии с режимом питания, не вызывает синтеза проинсулина.

Нателинид — производное D-фенилаланина, обладает высокой селективностью действия на рецептор β-клетки, 80% его экскрегируется с мочой, обладает ультракоротким действием. Фармакокинетические характеристики нателинида, репаглинида представлены в табл. 4.14.

Таблица 4.14

Фармакокинетические характеристики нателинида, репаглинида

Показатель	Нателинид	Репаглинид
Начало действия, мин	Менее 5	Менее 10
Пик действия, мин	40–50	40
Период полувыведения, мин	70–80	60–80
Путь выведения из организма	С мочой	Ускоренное выведение с желчью

Ингибиторы всасывания глюкозы — препараты, оказывающие гипогликемический эффект за счет замедления расщепления полисахаридов и всасывания моносахаридов в кишечнике. Исходя из механизма действия препаратов, очевидно, что ингибиторы α-глюкозидазы не оказывают влияния на содержание сывороточного инсулина или С-пептида. В то же время считается, что экстрапанкреатические эффекты при приеме этих препаратов сопровождаются некоторым снижением гликемии. В настоящее время препараты этой группы не рекомендуются для монотерапии СД 2 и могут использоваться только в комплексной терапии.

Акарбоза (глюкобай) — псевдотетрасахарид, полученный биологическим путем, ингибитор интестинальных ферментов α-глюкозидаз. Акарбоза действует в кишечнике, конкурентно связывая α-глюкозидазы эпителия щеточной каймы интестинальных ворсин и замедляя абсорбцию моносахаридов (сахаразы, мальтазы и изомальтазы). Сродство акарбозы к α-глюкозидазе приблизительно в 100 раз выше, чем у глюкозы. Результат замедления всасывания моносахаридов — снижение постпрандиальной гипергликемии и сглаживание суточного гликемического профиля.

Акарбоза абсорбируется в активной форме менее чем на 2% и, метаболизируясь, выделяется через мочевыделительную систему. Оставшиеся почти 98% акарбозы не всасываются из кишечника и выделяются в неизмененном виде.

Снижение интенсивности всасывания моносахаридов приводит к активизации процессов брожения и возможности появления метеоризма, дискомфорта в животе, нарушениям стула.

Акарбоза не рекомендуется при СД 2 для монотерапии, но хорошо комбинируется с любыми гипогликемизирующими средствами.

Противопоказания для акарбозы: хронические заболевания кишечника, протекающие с явными нарушениями процесса пищеварения, расстройствами всасывания и пассажа пищи (энтериты, неспецифический язвенный колит, сужения кишечника, грыжи); не следует применять акарбозу в детском и подростковом возрасте, при беременности и в период лактации, а также при повышении активности печеночных ферментов (трансаминаз). Не рекомендуется сочетание акарбозы с холестирамином, антацидами, кишечными адсорбентами и пищеварительными ферментами.

Акарбоза выпускается в таблетках по 50 и 100 мг (максимальная суточная доза — 200 мг). Принимать препарат рекомендуется перед едой или, разжевывая, с первым глотком пищи.

Побочные эффекты акарбозы связаны в первую очередь с диспептическими расстройствами (метеоризм, нарушения стула, боли и/или дискомфорт в области живота), развивающимися вследствие активизации процессов брожения в кишечнике и у большинства пациентов преходящими, особенно при ограничении употребления в пищу легкоусвояемых углеводов.

Миглитол (диастобол) ингибирует всасывание моносахаридов в существенно более высокой степени по сравнению с акарбозой.

В настоящее время активно изучаются новые лекарственные средства для лечения СД 2, среди которых следует отметить ***инкретины*** и ***ингибиторы дипептидил-пептидазы-4***. Эти группы препаратов представляют собой аналоги глюкагоноподобного пептида -1 (продукта L-клеток тонкой кишки) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (продукт К-клеток двенадцатиперстной кишки). Они оказывают гипогликемизирующий эффект посредством ингибирования дипептидил-пептидазы-4, вызывающей их быструю инактивацию (Exenatide, Liraglutide, Sitagliptin, Vildagliptin). В результате их действия стимулируется реализация инсулина, замедляется всасывание пищи в желудочно-кишечном тракте, ингибируется секреция глюкагона и апоптоз β-клеток, отсутствует прибавка массы тела.

Инсулинотерапия. Несмотря на известный факт отсутствия абсолютного дефицита инсулина и преобладания инсулинорезистентности в начале заболевания, неопровержимо доказано прогрессивное снижение инсулиновой секреции с течением заболевания и развитие абсолютного дефицита инсулина через 5 - 10 лет от момента установления диагноза. Широкий спектр лекарственных препаратов, применяемых при терапии СД 2, не компенсирует значимый дефицит инсулина, поэтому инсулинотерапия остается реальной и в большинстве случаев неизбежной альтернативной лечения СД 2.

В 2006 г. Международной федерацией диабета (МДФ) приняты рекомендации по лечению СД 2, включая инсулинотерапию. При этом отмечено, что хотя допустимо использовать комбинированную терапию тремя оральными средствами (метформин, препараты сульфонилмочевины и тиазолидиндионы), ранняя терапия инсулином и ее интенсификация предпочтительнее по долгосрочной эффективности и экономическим затратам. Согласно указанным рекомендациям МДФ следует знать некоторые принципиально важные положения:

- начинать инсулинотерапию следует при недостижении целевых уровней гликемии на фоне лечения оральными средствами (HbA1c > 7,5) при получении повторного анализа (повторсние рекомендуется каждые 3–6 месяцев);

- каждый пациент с СД 2 должен быть информирован о возможности инсулинотерапии на определенном этапе заболевания при верификации диагноза;
- при начале инсулинотерапии необходимо провести обучение (изменение принципов питания, особенности самоконтроля при инсулинотерапии, проявления гипогликемических реакций и их профилактика, методика инсулинотерапии и т.д.);
- помнить, что, несмотря на низкие дозы инсулина при начале терапии, фактическая потребность может увеличиваться до 60 МЕ/сут и более (до 1 МЕ/кг);
- возможна комбинированная терапия с оральными препаратами.

Принципы инсулинотерапии включают возможное использование постоянной ИТ — при неадекватной компенсации на оральных препаратах и транзиторное назначение инсулина при интеркуррентных заболеваниях и состояниях (необходимость хирургических вмешательств, острые воспалительные заболевания, беременность и др.). Постоянная инсулинотерапия планируется в начальной стадии заболевания при неудаче терапии *per os*, при развитии вторичной резистентности к оральным препаратам, при наличии противопоказаний к лечению ими (острых и хронических состояний, например недостаточности кровообращения, печеночной недостаточности и др.).

Для постоянной инсулинотерапии может быть использована схема с обеспечением базальной инсулинемии (1 раз в день — инсулин НПХ, пролонгированные беспиковые аналоги инсулина — гларгин, детемир или 3 раза в день бифазные инсулины — комбинация инсулина НПХ 70% и инсулина короткого действия 30% и комбинация 30% ультракоротких и 70% пролонгированных аналогов инсулина) и классическая базис-болюсная терапия с многократным введением инсулина. Выбор схемы инсулинотерапии осуществляется в зависимости от степени декомпенсации СД 2, возраста и характера профессиональной деятельности.

При HbA1c < 8% и раннем старте инсулинотерапии рекомендуется начинать с использования инсулина НПХ или пролонгированного беспикового аналога, введение которых рекомендуется вечером (перед сном) в сочетании с продолжающейся оральной терапией препаратами сульфонилмочевины, биганидами, глинидами или тиазолидиндионами (начальная доза подбирается индивидуально исходя из расчета 0,1–0,2 МЕ/кг путем титрования под контролем гликемии натощак и ориентировочно составляет 12–16 МЕ). Вечернее назначение инсулина позволяет ингибировать гепатическую про-

дукцию глюкозы в ночное время и обеспечить нормогликемию натощак, при которой в течение дня оральная гипогликемизирующая терапия обеспечиваст целевые уровни гликемии. При недостижении компенсации СД 2 и отсутствии нормогликемии в течение дня рекомендуется добавление 2-й инъекции пролонгированного инсулина в сочетании с оральными средствами (ориентировочная суточная доза — около 40 МЕ) и/или титрация дозы пролонгированного аналога инсулина. По мере того как функция β-клеток снижается, а уровень HbA1c повышается, комбинированной терапии базальным инсулином и оральными препаратами становится недостаточно для контроля прандиальной гликемии, что диктует необходимость начала сочетанной терапии препаратами инсулина короткого и пролонгированного действия или двухфазными премиксами, в том числе с аналогами инсулина.

В случае значимого ухудшения контроля СД 2 (HbA1c ⩾ 8,5%, и/или среднесуточная гликемия ⩾ 10,8 ммоль/л) предпочтителен старт с сочетания препаратов короткого действия и пролонгированного инсулина или двухфазного аналога с возможным продолжением терапии метформином или тиазолидиндионами. Терапия препаратами сульфонилмочевины в такой ситуации может быть сохранена при стойкой мотивации больного на короткий промежуток времени, однако ее патофизиологическая целесообразность в такой ситуации отсутствует.

Рекомендации по титрации дозы: по 2 МЕ/сут каждые 3–7 дней до достижения целевых уровней (гликемия натощак < 6,0 ммоль/л, HbA1c < 6,5%).

В то же время инсулинотерапия может сопровождаться негативными проявлениями, которые должны быть минимизированы. Среди негативных проявлений инсулинотерапии следует отметить:

- возрастание массы тела и, соответственно, инсулинорезистентности, что может привести к повышению потребности в инсулине;
- увеличение риска гипогликемических реакций, так как титрование дозы для достижения целевой гликемии натощак может вести к нежелательным пикам инсулинемии в ночное время и развитию постгипогликемической гипергликемии.

Для минимизации побочных эффектов и решения задачи воспроизведения физиологической секреции инсулина используются аналоги инсулина и бифазные препараты инсулина и аналогов инсулина.

Основные преимущества использования аналогов инсулина:

- обеспечение более адекватного контроля гликемии при аналогичных усилиях пациента по соблюдению режима питания, физических нагрузок и кратности введения инсулина, независимо от его видовой характеристики (в том числе инсулина человека);
- снижение риска ночных гипогликемий, что позволяет обеспечить нормальные показатели тощаковой гликемии;
- снижение риска гипогликемий в течение дня в целом;
- минимизация прибавки массы тела по сравнению с препаратами инсулина человека;
- улучшение качества жизни с диабетом, создание возможностей для более свободного режима деятельности.

При СД 2 наиболее часто используются аналоги инсулина пролонгированного действия (гларгин и детемир), обеспечивающие равноценное снижение уровня HbA1c, тощаковой гликемии, вариабельности гликемии натощак и существенно более значимое снижение частоты гипогликемических реакций в целом и ночных при использовании детемира (табл. 4.15).

Таблица 4.15

Сравнительные показатели эффективности гларгина и детемира
(по данным Domhorst et al.)

Показатель	Гларгин	Детемир
HbA1c	– 0,59	– 0,58
Гликемия натощак, ммоль/л	– 1,4	– 1,6
Вариабельность гликемии натощак	– 0,3	– 0,3
Частота ночных гипогликемий (эпизоды/пациенто-лет)	2,2	0,1
Частота гипогликемий всего (эпизоды/пациенто-лет)	7,8	0,5

В то же время многочисленными исследованиями доказано, что постпрандиальная гипергликемия, в состоянии которой человек находится 50% времени, — независимый фактор риска прогрессии сердечно-сосудистой патологии, поэтому при невозможности обеспечения адекватного гликемического контроля посредством создания базальной инсулинемии целесообразно начать комбинированное назначение препаратов инсулина короткого и пролонгированного действия. Наиболее оправдано использование смеси, состоящей из 30% инсули-

на короткого действия и 70% пролонгированного инсулина, так как такое соотношение наиболее физиологично. Использование премиксов снижает количество инъекций и облегчает повседневный режим пациента. Отрицательным при использовании премиксов является необходимость соблюдения интервала между инъекцией и приемом пищи и соблюдения режима питания.

На основании этой концепции был создан двухфазный инсулин аспарт, содержащий 30% ультракороткого аналога аспарта и 70% протаминированного аспарта, при использовании которого инсулин аспарт обеспечивает быстрое начало действия, а протаминированный аспарт — плавный профиль базальной инсулинемии. Двухфазный инсулин аспарт — альтернативный препарат для инсулинотерапии при СД 2, который имеет следующие преимущества:

- целевого уровня HbA1c < 7,0% при использовании бифазного аспарта достигли 66% пациентов по сравнению с 40% на гларгине;
- уровень HbA1c снижался при использовании бифазного аспарта на 0,43% больше, чем при использовании гларгина;
- тощаковые уровни гликемии при лечении бифазным инсулином аспарт и гларгином не различались;
- суммарный прирост постпрандиальной гипергликемии на бифазном аспарте на 25% ниже, чем на гларгине.

Следует понимать, что одна из важных проблем в терапии СД 2 — это психологическая инсулинорезистентность, осложняющая начало инсулинотерапии и отдаляющая время применения инсулина и достижение целевых уровней компенсации.

Комплексная терапия СД 2. В патогенезе СД 2, как указывалось выше, участвуют различные факторы, сопровождающие развитие инсулинорезистентности, среди которых следует отметить артериальную гипертензию и дислипидемию, нередко приводящих к сердечно-сосудистой летальности. При определении тактики лечения СД 2, несомненно, первоочередной задачей является обеспечение нормогликемии, так как плохой гликемический контроль усугубляет риск развития осложнений.

Артериальная гипертензия (АГ). Особенности АГ при СД:

- сочетание АГ с поражением органов-мишеней, осложняющим течение патологического процесса (микроальбуминурия, кровоизлияния в сетчатку и стекловидное тело, ГЛЖ, нарушение функции сердца, сниженная эластичность и увеличенная жесткость сосудов вследствие проградиентного развития атеросклероза);

- сочетание с другими факторами риска развития и прогрессии сердечно-сосудистой патологии: ожирением, гиперлипидемией, гиперурикемией, эндотелиальной дисфункцией и др.;
- гиперинсулинемия и ИР, характерные для СД 2, способствуют активизации симпатического тонуса;
- частое нарушение суточного профиля АД в виде недостаточного снижения АД в ночные часы (нон-дипперы);
- при СД чаще регистрируется склонность к ортостатической гипотензии, что обусловлено развитием вегетативной нейропатии и затрудняет выбор терапии;
- частота регистрации изолированной систолической артериальной гипертензии превышает значения общей популяции;
- высокая частота выявления натрий-объемзависимого характера АГ.

Выявленные в многочисленных исследованиях риски сочетания АГ и СД позволили Европейскому обществу кардиологов и Европейскому обществу по артериальной гипертензии при стратификации факторов риска определить наличие АГ при СД в группу очень высокой степени риска (риск 4) независимо от степени АГ. Целевые значения АД при СД составляют 130/80 мм рт. ст., а при наличии нарушений функции почек или даже микроальбуминурии — менее 130/80 мм рт. ст.

Стратегические направления гипотензивной терапии, рекомендуемые при СД и АГ, включают общепринятые:

- постоянную гипотензивную терапию, отказ от курсового лечения, ухудшающего течение АГ;
- предпочтение отдается препаратам 24-часовой продолжительности действия, что позволяет контролировать АД в ранние утренние часы, вызывать плавное и мягкое снижение уровня АД;
- необходимость учитывать влияние гипотензивной терапии на качество жизни.

При выявлении АГ на первом этапе рекомендуется в течение 3 месяцев модификация стиля жизни, направленная на снижение массы тела и ограничение соли в рационе питания (до 3 г/сут). Эти рекомендации основаны на доказательности снижения уровня АД при регрессии массы тела и частом выявлении «соль чувствительной» АГ при СД.

При недостижении целевых уровней АД инициируется медикаментозная терапия. Согласно рекомендациям МДФ 2005 г. при соче-

тании СД и АГ могут быть различные классы гипотензивных препаратов:

- при отсутствии альбуминурии — любой гипотензивный препарат, исключая α-блокаторы;
- оптимальные препараты выбора — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецептора ангиотензина II, предпочтение которым отдается в связи с доказанностью снижения риска прогрессии нефропатии и сердечно-сосудистой летальности и позитивного влияния на ИР;
- старт с β-блокаторов рекомендуется при ИБС (стенокардии);
- комбинация β-блокаторов и ИАПФ предпочтительна после инфаркта миокарда;
- комбинация ИАПФ и диуретика предпочтительна при сердечной недостаточности;
- комбинация β-блокаторов и тиазидного диуретика требует дополнительного внимания в связи с возможностью ухудшения метаболического контроля СД.

Доказана сравнимая гипотензивная эффективность препаратов различных классов и препаратов одного класса, поэтому кроме особенностей клинических проявлений патологии при выборе конкретного гипотензивного препарата следует учитывать его стоимость, переносимость, удобство дозировки.

Наиболее используемые при СД классы гипотензивных препаратов представлены далее.

ИАПФ и антагонисты рецептора ангиотензина II. Как указывалось выше, ИАПФ и антагонистам рецептора ангиотензина II отдается предпочтение при сочетании СД и АГ. Наиболее высокий уровень доказательности (А) получен при следующих ситуациях:

- при СД, осложненном нефропатией, даже при нормальном АД в связи с нефропротекторным эффектом;
- при СД, осложненном сердечной недостаточностью;
- при метаболическом синдроме без манифестного СД в связи с уменьшением инсулинорезистентности.

ИАПФ и антагонисты рецептора ангиотензина II не просто метаболически нейтральны, а оказывают доказанный эффект снижения инсулинорезистетности, который реализуется снижением риска вновь выявленного СД у лиц с факторами риска.

Антагонисты рецептора ангиотензина II обладают оптимальной переносимостью и, наряду с перечисленными преимуществами ИАПФ, максимально уменьшают ГЛЖ. Данная рекомендация соот-

носится с общепринятым в настоящее время подходом выбора гипотензивного препарата, основанном на оценке влияния не только на степень АГ, но и на сопутствующую патологию и поражения органов-мишеней.

Диуретики. Из группы диуретиков при СД и АГ показаны тиазидные и тиазидоподобные, что обусловлено высокой сольчувствительностью и объемзависимым характером АГ. Оптимальным считается использование диуретиков в комбинации с ИАПФ или β-блокаторами. Малые дозы тиазидных диуретиков (гипотиазид до 25 мг/сут) не вызывают выраженных изменений углеводного, липидного, электролитного обмена и нарушений метаболизма мочевой кислоты. Однако предпочтительнее использование тиазидоподобных диуретиков (индапамид, оксодолин), что основано на их выраженном органопротективном эффекте, возможности использования при нефропатии и оптимальной переносимости. Следует помнить, что тиазидные диуретики противопоказаны при диабетической нефропатии. Петлевые диуретики в связи с высокой степенью «привыкания» и последующего снижения эффективности не рекомендуются для коррекции АГ и могут быть использованы в комплексной терапии, например, при формировании отечного синдрома. Доказательной базы по эффективности использования калийсберегающих и осмотических диуретиков при СД нет.

β-адреноблокаторы доказательно предпочтительны при наличии признаков сердечной недостаточности, при лечении ИБС и в остром постинфарктном периоде. При СД имеет значение возможность снижения порога чувствительности к гипогликемии, что требует особого внимания к пациенту, особенно в начале лечения. Неселективные β-адреноблокаторы повышают риск СД вследствие усиления ИР, поэтому нежелательны в терапии СД. Селективные β-адресноблокаторы лишены указанных недостатков — не вызывают нарушений углеводного и жирового обмена, повышают чувствительность к инсулину и оказывают нефропротективный эффект, не оказывают негативного влияния на сексуальную функцию у мужчин.

α-адреноблокаторы не оптимальны при СД, несмотря на благоприятное метаболическое влияние на гликемию, ИР и липидный профиль, так как повышают риск сердечно-сосудистой недостаточности и часто вызывают коллапсы. По результатам исследования ALLHAT назначение α-адреноблокаторов повысило риск общей смертности и развития сердечной недостаточности через 2 года от начала наблюдения в группе лиц старше 55 лет, что привело к досрочному прекращению исследования.

α-адреноблокаторы не следует использовать в терапии у лиц с автономными формами диабетической нейропатии (высокий риск ортостатических коллапсов и нераспознанных гипогликемических реакций).

Согласно мнениям отдельных экспертов, группой выбора для α-адреноблокаторов остаются пациенты с доброкачественной гиперплазией простаты.

Блокаторы кальциевых каналов метаболически нейтральны. Предпочтение следует отдавать препаратам дигидропиридинового ряда длительного действия, показаны для профилактики инсульта при изолированной систолической АГ. Препараты короткого действия не рекомендуется назначать при нестабильной стенокардии, в остром периоде инфаркта миокарда, при наличии сердечной недостаточности, что обусловлено возрастанием риска общей и сердечно-сосудистой смертности.

При наличии нефропатии предпочтение отдается негидропиридиновым антагонистам кальция. Антагонисты кальция обеспечивают профилактику инсульта у пожилых и при изолированной систолической АГ. Доказано, что антагонисты кальция обладают менее выраженным кардиопротективным эффектом, чем ИАПФ, поэтому рекомендуется использовать их при комбинированной терапии.

Препараты центрального действия. Среди препаратов центрального действия следует отметить группу селективных блокаторов имидазолиновых рецепторов подтипа I1, которые в последние годы получают все более широкое распространение. Это обусловлено получением данных о преимуществах препаратов этой группы, включающих не только блокаду симпатической нервной системы, но и благоприятное метаболическое действие на углеводный обмен, активацию липолиза. К сожалению, доказательная база использования моксонидина и рилменидина в настоящее время недостаточна. Тем не менее агонисты имидазолиновых рецепторов I1 могут быть использованы в комбинированной терапии АГ при СД до получения доказательности их органопротективного действия и влияния на сердечно-сосудистые исходы. Препараты центрального действия — агонисты центральных α_2-адренорецепторов (клонидин, метилдопа), алкалоиды раувольфии и гуанетидин не рекомендуется применять при СД для постоянной терапии.

С учетом высокого риска осложнений при СД, осложненном АГ, многофакторности патогенеза АГ и результатов многочисленных исследований, все шире используются комбинированная гипотензивная терапия и фиксированные комбинации гипотензивных препаратов.

Преимущества комбинированной терапии:

- возможность воздействия на несколько патогенетических механизмов, большая эффективность (синергизм действия) и достижение более быстрого эффекта;
- возможность минимизации доз лекарственных средств и количества таблеток (при использовании фиксированных комбинаций) и улучшение приверженности к лечению;
- возможность ослабления побочных эффектов отдельных препаратов. .

На рис. 4.10 приведены возможные комбинации гипотензивных препаратов различных классов. Обоснованность и целесообразность комбинированной терапии привела к созданию фиксированных комбинированных препаратов (ИАПФ + тиазидный диуретик, ИАПФ + антагонист кальция, ИАПФ + тиазидоподобный диуретик, антагонисты рецепторов ангиотензина II + диуретик и др.).

Дислипидемия. Характерные проявления дислипидемии, усугубляющей риск сердечно-сосудистой смертности при СД 2, — это снижение холестерина ЛПВП, увеличение триглицеридов и повышение абсолютной концентрации холестерина ЛПНП.

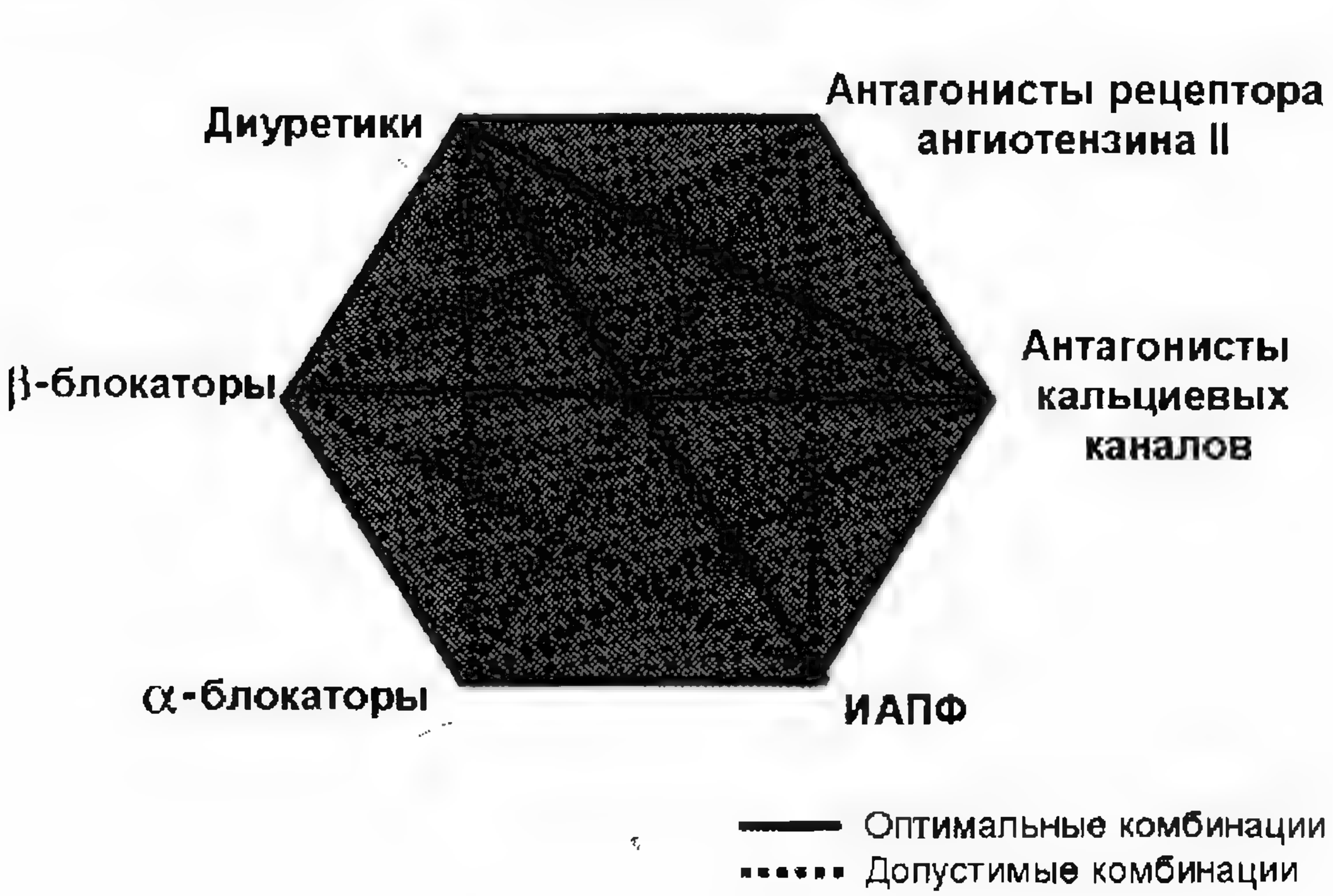


Рис. 4.10. Возможные комбинации гипотензивных препаратов различных классов (*ESH&ESC Guidelines for management of AH, 2003*)

Анализ рекомендаций Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP ATP III) в модификации, предложенной в 2004 г., и рекомендации Американской диабетологической ассоциации (ADA) свидетельствует о выделении пациентов с СД в группу высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии и необходимости комплексной интенсивной терапии с назначением гипогликемизирующих, гипотензивных и гиполипидемических лекарственных препаратов (табл. 4.16).

Таблица 4.16

Рекомендации ADA по целевым уровням показателей липидного обмена при СД

Показатель	Рекомендуемые значения
ЛПНП	< 2,6 ммоль/л или снижение на 30–40% (оптимальная цель для пациентов высокого риска < 1,8 ммоль/л)
ЛПВП	> 1,8 ммоль/л (для женщин — на 1,2 ммоль/л выше)
ТГ	< 1,7 ммоль/л

Основные гиполипидемические препараты, снижающие уровень атерогенных липидов и доказавшие свое антиатеросклеротическое действие:

- статины — ингибиторы гидроксиметил-глютарил-коэнзим А (ГМГ-КоА)-редуктазы;
- фибраты — производные фиброевой кислоты;
- секвестранты желчных кислот;
- пробукол;
- никотиновая кислота и ее производные.

Препаратами выбора при необходимости устранения дислипидемии для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний служат статины, ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглютарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). Это наиболее активные гипохолестеринемические средства, оказывают свое действие на уровне блокады синтеза раннего предшественника холестерина — мевалоновой кислоты из ацетата в печени. Их широкое применение оправдано тем, что они обладают наиболее выраженным и мощным гипохолестеринемическим действием, имеют наименьшее число побочных эффектов, лучше переносятся больными, практически не влияют на показатели углеводного обмена и не взаимодействуют с гипогликемическими препаратами.

Главные эффекты статинов включают снижение холестерина ЛПНП, общего холестерина и триглицеридов (ТГ), повышение холестерина ЛПВП, улучшение эндотелиальной функции, снижение оксидативного стресса, снижение процессов сосудистого воспаления, антитромботический эффект, снижение плотности атеросклеротической бляшки.

Используемые в клинической практике статины различаются по влиянию на гиполипидемический профиль. Из приведенных данных (табл. 4.17) очевидна однонаправленность действия препаратов и некоторые различия, позволяющие индивидуализировать гиполипидемическую терапию.

Таблица 4.17

Влияние статинов на липидный профиль

Статин	ЛПНП % изменения	ЛПВП % изменения	ТГ % изменения
Розувастатин (10 мг)	–52	+14	–10
Аторвастатин (10 мг)	–39	+6	–19
Симвастатин (20 мг)	–33	+8	–19
Правастатин (20 мг)	–32	+2	–11
Флувастатин (20 мг)	–22	+3	–12

По доступным результатам использования статинов был делан вывод, что лечение статинами при СД 2 приносит пользу независимо от пола, возраста и исходного уровня холестерина, снижает риск первой сердечно-сосудистой атаки и может быть рекомендовано для включения в комплексную терапию СД 2 у лиц без манифестной ишемической болезни сердца и выраженной дислипидемии.

Препаратами выбора при изолированной гипертриглицеридемии служат фибраты. При использовании в качестве первичной профилактики атеросклероза у пациентов с СД 2 без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, они снижают уровень ТГ, повышают уровень холестерина ЛПВП, активность липопротеинлипазы и усиливают действие гипогликемических препаратов.

Из группы фибратов наибольшую доказательную базу по эффективности имеют препараты 2-й и 3-й генерации — это гемфиброзил и фенофибрат. В то же время при СД 2 с различными проявлениями дислипидемии фибраты рекомендуется использовать в качестве препаратов 2-й линии, так как для них пока не получено убедительных данных по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности.

Никотиновая кислота (ниацин) оказывает сходное с фибратами действие на показатели липидного обмена, но ее длительное применение не может быть рекомендовано больным с СД 2 и другими нарушениями углеводного обмена в связи с возможностью этого препарата ухудшать контроль гликемии и усугублять инсулинорезистентность. Тем не менее в некоторых случаях, при неэффективности других комбинаций, допускается использование никотиновой кислоты в дозе не более 2 г/сут при частом контроле уровня глюкозы в крови.

Никотиновая кислота послужила основой для разработки нового поколения гиполипидемических препаратов, оказывающих аналогичное влияние на липиды крови, но имеющих лучшую переносимость и меньшее число побочных действий (аципимокс).

Секвестранты желчных кислот не применяются в качестве препаратов первого выбора при лечении дислипидемии у больных с СД 2, так как могут вызывать нежелательное повышение уровня триглицеридов. Пробукол, хотя и обладает выраженным антиоксидантным действием, не может быть рекомендован к употреблению для данной категории больных, так как снижает уровень холестерина ЛПВП.

При недостижении целевых уровней липидов посредством модификации образа жизни, компенсации углеводного обмена и использовании одного из гиполипидемических препаратов, может быть рекомендована комбинированная терапия статинами и фибратами.

Приводим целевые значения компенсации СД 2, обеспечивающие снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений сердечно-сосудистой летальности:

- АД < 130/80 мм рт. ст.;
- HbA1c < 7%;
- холестерин липопротеидов низкой плотности < 2,6 ммоль/л (оптимальная цель < 1,8 ммоль/л);
- триглицеридов < 1,7 ммоль/л;
- холестерин липопротеидов высокой плотности > 1,8 ммоль/л для мужчин, (для женщин — на 1,2 ммоль/л выше).

Достижение указанных целевых значений весьма сложно в обычной клинической практике и требует значимых усилий не только врачей, но и пациентов. Больные должны быть готовы следовать назначениям, часто посещать врача, постоянно принимать несколько лекарственных препаратов, контролировать уровень гликемии и АД в амбулаторных условиях, чему, несомненно, должны способствовать школы для пациентов с СД и АГ и перекрестное обучение больных одним и тем же принципам и навыкам.

4.7. Кетоацидоз и кетоацидотическая кома у больных сахарным диабетом

Диабетическая кетоацидотическая кома — одно из наиболее тяжелых осложнений сахарного диабета, возникает в результате нарастающей недостаточности инсулина. Развитие диабетического кетоацидоза (КА) более характерно для СД 1-го типа. Однако важно помнить, что диабетический КА может развиться и у больных диабетом 2-го типа в условиях стрессовых ситуаций и интеркуррентных заболеваний, приводящих к декомпенсации СД.

Состояние КА может быть обусловлено:

- недостаточным введением инсулина (неправильный расчет суточной дозы или неадекватное распределение ее в течение суток);
- сменой препарата инсулина;
- нарушением техники инъекции инсулина (введение в место липодистрофии, в воспалительный инфильтрат);
- прекращением инсулинотерапии;
- увеличением потребности в инсулине (в связи с интеркуррентными заболеваниями, беременностью, травмой, хирургическим вмешательством, нервным перенапряжением);
- нарушением диеты, особенно злоупотреблением жирной пищей.

Кроме того, до настоящего времени наблюдаются случаи, когда диагноз сахарного диабета впервые устанавливается в состоянии кетоацидоза.

Развитие диабетического КА в соответствии с современными данными может быть представлено следующими стадиями.

Первая стадия — (КА I ст.). *Патогенез.* Первая стадия характеризуется нарастающей гипергликемией вследствие недостаточности инсулина. В то же время на фоне повышения уровня сахара в крови клетки испытывают энергетическое голодание, так как дефицит инсулина не дает возможности клеткам утилизировать глюкозу. Энергетическое голодание клеток организма приводит к активизации образования эндогенной глюкозы за счет глюконеогенеза и распада гликогена. Эти процессы стимулируются глюкагоном, катехоламинами, глюкокортикоидами. Однако утилизация глюкозы клеткой не налаживается из-за дефицита инсулина, в результате чего еще больше нарастает гипергликемия. Гипергликемия сопровождается увеличением осмотического давления плазмы крови, дегидратацией клеток, полиурией и глюкозурией (глюкоза начинает выделяться с мочой при уровне гликемии

10–11 ммоль/л). Глюкозурия вызывает повышение осмотического давления первичной мочи, что препятствует ее реабсорбции и усиливает полиурию.

Обязательный фактор патогенеза кетоацидоза — активация образования кетоновых тел. Дефицит инсулина и избыток контринсулярных гормонов (в первую очередь соматотропного, обладающего липолитическим действием) приводит к активации липолиза и увеличению содержания кетогенного субстрата — свободных жирных кислот (СЖК). Кроме того, синтез кетоновых тел (β-оксимасляной и ацетоуксусной кислот) происходит из кетогенных аминокислот (изолейцина, лейцина и валина), которые накапливаются в результате активации катаболизма белка в условиях дефицита инсулина. Накопление кетоновых тел ведет к истощению щелочных резервов крови и развитию метаболического ацидоза. В первой стадии КА появляется умеренная ацетонурия, которая может быть непостоянной.

Клиническая картина. Диабетический КА, как правило, развивается медленно, в течение нескольких суток, на фоне декомпенсации СД. В стадии умеренного КА отмечаются снижение работоспособности, мышечная слабость, исчезновение аппетита. Появляются головные боли, диспептические явления (тошнота, диарея). Нарастают полиурия и полидипсия. При осмотре выявляются сухость кожных покровов, языка и слизистой оболочки полости рта, легкий запах ацетона изо рта, гипотония мышц. Пульс частый, тоны сердца приглушены, могут быть аритмичны. Иногда отмечаются боли в животе, может пальпироваться увеличенная и болезненная печень.

Лабораторные критерии. Лабораторные исследования позволяют выявить гипергликемию до 18–20 ммоль/л, глюкозурию, кетонемию до 5,2 ммоль/л и кетонурию (кетоновые тела в моче слабоположительные). Водно-электролитный баланс на этой стадии развития кетоацидоза характеризуется незначительной гиперкалиемией (за счет выхода калия из клетки) — до 5 ммоль/л, что подтверждается данными электрокардиографии (асимметричное снижение интервала *S—T*, двухфазный зубец *T*, который может быть и отрицательным). Кислотно-щелочное состояние (КЩС) существенно не изменяется, однако уменьшается содержание гидрокарбонатов до 20–19 ммоль/л.

Лечение. Больные СД с I ст. диабетического КА должны быть госпитализированы в эндокринологическое отделение. В этой стадии важно изменение диетического режима. Необходимо исключить из рациона жиросодержащие блюда и продукты, разрешить больному прием легкоусвояемых углеводов, фруктовые соки, мед. В состав пищевого рациона вводятся овсяные отвары, каши, кисели. Общее

количество углеводов увеличивается до 65–70% для подавления кетогенеза. Коррекцию гипергликемии следует проводить инсулином короткого действия дробными дозами не реже 6–8 р/сут внутримышечно или подкожно. Расчет суточной дозы инсулина производится из 0,5 ЕД/кг фактической массы тела. Для устранения кетоза назначаются щелочные минеральные воды (боржоми). Показаны также очистительные клизмы с 3% раствором гидрокарбоната натрия. Перечисленных мероприятий, как правило, достаточно для выведения больных из состояния диабетического КА I ст.

При выраженной дегидратации вводится физиологический раствор внутривенно капельно.

Следует отметить, что ранняя диагностика и своевременное лечение способствуют предупреждению перехода начальной стадии кетоацидоза в прекоматозное состояние, опасное для жизни больного.

Вторая стадия — прекоматозное состояние (КА II ст.). *Патогенез.* В развитии диабетического КА II ст. к перечисленным ранее присоединяются следующие патогенетические механизмы. Энергетическая недостаточность клеток в условиях дефицита инсулина сопровождается активацией катаболизма белка, что приводит к нарушению азотистого баланса и способствует развитию азотемии. Продолжает увеличиваться продукция эндогенной глюкозы из гликогена, жира и белка, нарастают глюкозурия и полиурия за счет осмотического диуреза. Сначала глюкозурия и гипергликемия приводят к клеточной дегидратации, а затем и к общей дегидратации со снижением тканевого и почечного кровотока и дефицитом электролитов (Na^+, K^+, Cl^-).

Нарушение почечного кровотока способствует нарастанию кетоацидоза, так как почки прекращают продукцию гидрокарбонатного иона (HCO_3). Активация кетогенеза усугубляется метаболическим ацидозом, который сопровождается снижением щелочности крови и смещением pH. Раздражение дыхательного центра ионами водорода приводит к появлению характерного шумного и редкого дыхания. Кроме того, в результате активации липолиза в крови накапливаются СЖК, холестерин, триглицериды, что увеличивает вязкость крови и способствует нарушению гемореологических свойств крови и ухудшению микроциркуляции.

Клиническая картина. Во II ст. диабетического КА общее состояние больного резко ухудшается, быстро нарастают дегидратация и интоксикация. Больной испытывает прогрессирующую мышечную слабость и не может самостоятельно передвигаться, появляется заторможенность. К тошноте присоединяется упорная рвота, появляются и усиливаются боли в животе, часто возникают боли в сердце.

При осмотре отмечаются резкая сухость кожи и слизистых оболочек, рубеоз лица (результат пареза капилляров). Язык сухой, малинового цвета или обложен бурым налетом, резкий запах ацетона изо рта. Тонус мышц понижен. Тонус глазных яблок тоже понижен. Дыхание становится редким, глубоким, шумным (дыхание Куссмауля). Со стороны сердечно-сосудистой системы отмечаются следующие изменения: частый и малый пульс, тахикардия, тоны сердца глухие, может быть артериальная гипотензия. Гипокалиемия приводит к снижению моторики кишечника. В результате наступления атонии кишечника он перерастягивается содержимым, что ведет к появлению болевого синдрома. Кроме того, отмечается напряжение мышц передней брюшной стенки.

Перечисленные изменения могут служить поводом для ошибочной диагностики синдрома «острого живота». Следует учитывать, что диабетический кетоацидоз сопровождается лейкоцитозом с нейтрофилезом и сдвигом формулы влево (вследствие гиповолемии), поэтому картина «острого живота», «подтвержденная» лабораторными изменениями, кажется весьма убедительной. Результатом этого может быть неоправданная лапаротомия, ухудшающая течение диабетического кетоацидоза.

В зависимости от преобладания в клинике кетоацидоза тех или иных симптомов различаются следующие варианты прекоматозного состояния:

- сердечно-сосудистая, или коллаптоидная, форма;
- желудочно-кишечная (абдоминальная), или псевдоперитонеальная, форма;
- почечная форма;
- энцефалопатическая форма.

В клинике сердечно-сосудистой формы на первый план выступают явления сосудистого коллапса с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью (цианоз, тахикардия, инспираторная одышка, нарушение сердечного ритма по типу экстрасистолии или мерцательной аритмии). Перечисленные проявления имитируют картину острого инфаркта миокарда или тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Абдоминальная форма характеризуется преобладанием в клинике диспептических явлений и болей в животе, а также напряжением мышц передней брюшной стенки, что имитирует картину «острого живота». Неукротимая рвота и профузные поносы могут имитировать острый гастроэнтерит.

При почечной форме на первый план выступают дизурические явления с выраженным мочевым синдромом (протеинурия, гематурия, цилиндрурия, гипоизостенурия) при отсутствии выраженной гликозу-

рии и кетонурии, что может быть следствием снижения клубочковой фильтрации. Возможно развитие анурии и острой почечной недостаточности с нарастающей азотемией. Обычно подострое течение кетоацидоза наблюдается у больных с диабетической нефропатией.

Энцефалопатическая форма характеризуется клиникой острого нарушения мозгового кровообращения, которая обусловлена недостаточным кровоснабжением мозга, интоксикацией, мелкоточечными излияниями.

Лабораторные критерии. В стадии прекомы гликемия достигает 20—30 ммоль/л, сопровождается выраженной полиурией и повышением осмолярности плазмы до 320 мосм/л, существенно нарушается водно-электролитный баланс, что проявляется гипонатриемией (< 120 ммоль/л), гипокалиемией (< 4,0 ммоль/л). Для этой стадии развития кетоацидоза характерны явные нарушения КЩС (снижается резервная щелочность крови, менее 40 объемных процентов; HCO_3 — до 10—12 ммоль/л; pH — от 7,35 до 7,10). Катаболизм белка вследствие глюконеогенеза сопровождается нарастанием мочевины и креатинина крови, протеинурией. Следует помнить, что мочевой синдром и накопление азотистых соединений в крови особенно выражены у больных с диабетической нефропатией.

Если в прекоматозном состоянии больному не оказывается соответствующая помощь, в течение 1—2 ч развивается кетоацидотическая кома (III ст. диабетического кетоацидоза).

Кетоацидотическая кома. *Патогенез.* Прогрессирующая дегидратация приводит к гиповолемии, сопровождающейся ухудшением кровотока в почках и головном мозге. Прогрессирование кетоацидоза усугубляет гипоксию. Нарастает недостаточность натрия, хлоридов и особенно калия.

Гиповолемия, гипоксия и дефицит калия во многом определяют течение коматозного состояния. Одним из факторов патогенеза гипоксии служит нарастание содержания гликированного гемоглобина (связанного с глюкозой и не переносящего кислород). Гиповолемия приводит к развитию циркуляторной гипоксии. Нарушение электролитного баланса сопровождается миопатией, в том числе слабостью дыхательной мускулатуры, что приводит к присоединению компонента альвеолярной гипоксии. Прогрессирование гипоксии способствует активации анаэробного гликолиза и накоплению в тканях молочной кислоты.

Перечисленные факторы (гиповолемия, гипокалиемия, гипоксия и увеличение содержания молочной кислоты) способствуют развитию на фоне кетоацидоза сердечно-сосудистой недостаточности и метабо-

лической коагулопатии. Коагулопатия проявляется диссеминированной внутрисосудистой коагуляцией, периферическими тромбозами и тромбоэмболиями. Гиповолемия, как правило, сопровождается нарушением перфузии почки.

Клиническая картина. Для кетоацидотической комы характерна полная потеря сознания. Дыхание шумное, типа Куссмауля, резкий запах ацетона изо рта и в помещении, где находится больной. При осмотре кожа и слизистые оболочки сухие, цианотичные, черты лица заостренные. Тонус мышц и глазных яблок резко снижен, зрачки сужены. Отсутствуют сухожильные, периостальные и кожные рефлексы. Пульс учащен, нитевидный, возможно нарушение ритма сердца. Выражена артериальная гипотензия. Язык сухой, обложен бурым налетом, живот слегка вздут, брюшная стенка может быть напряжена на фоне общей гипотонии мышц. При пальпации определяется плотная, увеличенная печень. Температура тела понижена, если у больного нет сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний. Мочеиспускание непроизвольное, может быть олиго- или анурия.

Лабораторные критерии. Гликемия на стадии кетоацидотической комы, как правило, превышает 30 ммоль/л, что сопровождается повышением осмолярности плазмы до 350 мосм/л и более. Кроме того, в этой стадии нарастает дефицит натрия, хлоридов и калия, увеличивается гиперазотемия. Кислотно-щелочное состояние характеризуется прогрессирующим ацидозом (pH снижается до 7,1 и менее), резко уменьшаются резервная щелочность (менее 30%) и уровень гидрокарбонатов крови. Увеличивается содержание молочной кислоты до 1,6 ммоль/л и более.

Лечение прекоматозного состояния и кетоацидотической комы. При развитии у больного СД прекоматозного состояния или комы необходима экстренная госпитализация в отделение реанимации.

После госпитализации немедленно начинается интенсивное лечение, которое включает:

- инсулинотерапию;
- регидратацию;
- коррекцию электролитного баланса;
- восстановление кислотно-щелочного состояния;
- коррекцию сердечно-сосудистых расстройств;
- устранение фактора, вызвавшего кетоацидоз.

Инсулинотерапия проводится введением препаратов инсулина короткого действия. В настоящее время принята так называемая методика малых доз. Она основана на постоянной внутривенной инфузии инсулина. Доза инсулина определяется в зависимости от исходного уровня

гликемии (если гликемия меньше 20 ммоль/л, вводится 8–12 ЕД инсулина в час; при гликемии от 20 до 30 ммоль/л — 12–14 ЕД/ч; при гликемии выше 30 ммоль/л — 14–16 ЕД/ч).

Оптимальной считается скорость снижения гликемии от 4 до 6 ммоль/л в час в зависимости от исходного уровня.

После достижения гликемии 11 ммоль/л внутривенное введение инсулина прекращается и назначается инсулин подкожно по 4–6 ЕД каждые 3 ч под контролем гликемии. Уровень гликемии поддерживается в пределах 7–9 ммоль/л.

Подобная методика инсулинотерапии считается наиболее эффективной и безопасной. Введение инсулина внутривенно в начале лечения обеспечивает его поступление в циркуляцию в условиях дегидратации, а малые дозы предохраняют от резкого снижения уровня гликемии, усугубляющего гипокалиемию и приводящего к развитию отека мозга.

Регидратация начинается одновременно с инсулинотерапией введением изотонических солевых растворов (0,85% раствор хлорида натрия, раствор Рингера). Скорость регидратации составляет 1 л/ч в течение первых 2 ч, затем по 500 мл/ч в течение последующих 2 ч (т.е. 3 л за 4 ч). Инфузионная терапия проводится под контролем диуреза, который должен быть не менее 40–50 мл/ч.

После достижения уровня гликемии 16 ммоль/л, когда начинается диффузия лекарственных веществ в клетку, необходимо использовать 5% раствор глюкозы, способствующей угнетению кетогенеза. Кроме того, инфузия глюкозы позволяет избежать синдрома гипогликемии и уменьшить энергетическое голодание клеток. Общий объем жидкости, вводимой больному в течение суток, составляет не менее 4–5 л.

Коррекция электролитных нарушений. Важный компонент лечения кетоацидоза — коррекция электролитных нарушений, и особенно дефицита калия. До начала регидратации у больных может наблюдаться относительная гиперкалиемия, обусловленная выходом внутриклеточного калия в экстрацеллюлярное пространство и гемоконцентрацией. В процессе регидратации уровень калия сыворотки снижается и нарастает внутриклеточный дефицит калия, что проявляется характерными ЭКГ-признаками. Следует отметить, что гипокалиемия — это одна из главных причин смерти больных.

Коррекция гипокалиемии проводится введением хлорида калия в составе калийполяризующей смеси и обычно начинается через 2 ч от начала лечения, когда на фоне регидратации и снижения гликемии обеспечивается диффузия калия в клетку. Если уровень калия сыворотки при поступлении больного в отделение менее 4,0 ммоль/л, введение калия начинается одновременно с регидратацией и инсулинотерапией.

Скорость введения калия определяется исходным уровнем калия сыворотки крови. При содержании калия в сыворотке крови 4,0 ммоль/л и больше инфузия хлористого калия проводится со скоростью 2 г/ч, а при содержании калия ниже 4,0 ммоль/л — 3 г/ч. Уровень калия сыворотки поддерживается в пределах 4,5–5,0 ммоль/л. О внутриклеточной концентрации калия судят по данным ЭКГ. Коррекция содержания ионов натрия и хлоридов достигается в процессе регидратации введением физиологического раствора хлорида натрия, раствора Рингера.

Нормализация КЩС. В настоящее время пересмотрены показания для внутривенного введения гидрокарбоната натрия. Раствор гидрокарбоната натрия вводится при смещении pH артериальной крови до 7,2 и снижении резервной щелочности до 30 объемных процентов. Ограничения показаний для инфузии содовых растворов связаны с возможным развитием алкалоза и усугублением гипокалиемии. Опасность развития алкалоза обусловлена тем, что при нормализации перфузии почек на фоне регидратации восстанавливается синтез эндогенного гидрокарбонатного иона в почках, что способствует устранению ацидоза за счет собственных гидрокарбонатов. Скорость введения гидрокарбоната рассчитывается по формуле

$NaHCO_3$ (ммоль) = М(кг) (масса тела) × 0,15 × ВД (дефицит оснований).

Пересмотрен вопрос и о дозе гидрокарбоната натрия для внутривенного введения. В среднем в течение суток вводится 400–600 мл 2,5% раствора гидрокарбоната натрия по 200–300 мл с интервалом 3–4 ч.

Коррекция сердечно-сосудистых расстройств. Коррекция сосудистой недостаточности производится путем регидратации (борьба с гиповолемией). Показанием для назначения сердечных гликозидов служат признаки сердечной недостаточности (преимущественно левого желудочка), которые развиваются при интенсивной регидратации на фоне снижения фильтрационной функции почек, в основном у больных с диабетической нефропатией, миокардиодистрофией или ИБС.

В лечении прекоматозного состояния и кетоацидотической комы можно выделить 3 этапа, имеющих методические особенности:

- I этап — до достижения гликемии 16,0 ммоль/л;
- II этап — гликемия от 16,0 до 11 ммоль/л;
- III этап — гликемия ниже 11 ммоль/л.

В качестве лечебных мероприятий на I этапе необходимы инсулинотерапия внутривенно, интенсивная регидратация, коррекция КЩС и сосудистой недостаточности. На II этапе, как уже упоминалось, необходимо введение калийполяризующей смеси на глюкозе, так как начинается диффузия глюкозы и калия в клетку. После достижения

гликемии 11 ммоль/л, если состояние больного улучшилось, можно переходить на подкожное введение инсулина и начинать кормление больного пищей, содержащей легкоусвояемые углеводы, преимущественно фруктозу (кисели, фруктовые соки, овсяная и манная каши, мед). Из рациона исключаются продукты, содержащие жиры.

Успех в лечении прекоматозного и коматозного состояния определяется своевременностью начала интенсивной терапии, состоянием сердечно-сосудистой системы, почек, возрастом больного и причиной, вызвавшей кетоацидоз.

Необходимо помнить, что прогностически неблагоприятными признаками в течении диабетической кетоацидотической комы могут быть: артериальная гипотензия, не поддающаяся коррекции при регидратации и введении корригирующих АД препаратов, снижение диуреза до 30 мл/ч и менее, острая недостаточность левого желудочка, геморрагический синдром (часто в виде желудочно-кишечного кровотечения), гипокалиемия и увеличение содержания молочной кислоты в крови.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что за последние годы в результате внедрения в практику методики внутривенной инфузии инсулина малыми дозами, адекватной коррекции гипокалиемии и ограничения показаний к внутривенному введению растворов гидрокарбоната натрия летальность от кетоацидотической диабетической комы отмечается крайне редко и каждый неблагоприятный исход тщательно анализируется с целью выяснения причины.

4.8. Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома при сахарном диабете

Гипогликемия — состояние организма, вызванное резким снижением уровня сахара (глюкозы) в крови и недостаточным обеспечением глюкозой клеток центральной нервной системы. Наиболее тяжелое проявление гипогликемического состояния — гипогликемическая кома.

Этиология. Гипогликемические состояния могут возникать при сахарном диабете вследствие:

- передозировки инсулина или производных сульфонилмочевины;
- нарушения режима питания — несвоевременного приема пищи после инъекции инсулина либо приема пищи с недостаточным количеством углеводов;

- повышенной чувствительности к инсулину (особенно в детском возрасте);
- понижения инсулининактивирующей способности печени (недостаточность продукции инсулиназы или активация ее ингибиторов);
- алкогольной интоксикации;
- хронической почечной недостаточности (так как при этом увеличивается время циркуляции сахароснижающих препаратов в результате замедления их выведения с мочой, а также уменьшается инактивация инсулина);
- интенсивной физической нагрузки, сопровождающейся повышенной утилизацией глюкозы;
- компенсаторного гиперинсулинизма на ранних стадиях сахарного диабета;
- приема салицилатов, сульфаниламидных препаратов, адреноблокаторов при назначении их в комбинации с инсулином или таблетированными противодиабетическими препаратами.

Патогенез. В основе патогенеза гипогликемии, по современным представлениям, лежит снижение утилизации глюкозы клетками центральной нервной системы.

Известно, что свободная глюкоза служит основным энергетическим субстратом для клеток головного мозга. Недостаточное обеспечение мозга глюкозой приводит к развитию гипоксии с последующим прогрессирующим нарушением метаболизма углеводов и белков в клетках центральной нервной системы.

Различные отделы мозга поражаются в определенной последовательности, что и обусловливает характерное изменение клинической симптоматики по мере прогрессирования гипогликемического состояния.

В первую очередь от гипогликемии страдает кора головного мозга, затем — подкорковые структуры, мозжечок, а в конечном итоге нарушаются функции продолговатого мозга.

Мозг получает свое питание за счет углеводов. Вместе с тем в мозге депонируется мало глюкозы. Энергетические потребности клеток центральной нервной системы очень велики. Ткань мозга потребляет в 30 раз больше кислорода, чем мышечная ткань. Недостаточность глюкозы сопровождается снижением потребления кислорода клетками центральной нервной системы даже при достаточном насыщении крови кислородом. В связи с этим симптомы гипогликемии аналогичны признакам кислородной недостаточности.

Решающий фактор патогенеза гипогликемии — это способность утилизации глюкозы клетками, поэтому гипогликемические состояния могут

наблюдаться при нормальном и даже повышенном содержании глюкозы в крови, но при подавлении процессов поступления глюкозы в клетку.

Вследствие энергетического голодания клеток наиболее дифференцированных отделов мозга (коры и диэнцефальных структур) возникают раздражительность, беспокойство, головокружение, сонливость, апатия, неадекватная речь или поведение. В случае поражения филогенетически более древних отделов мозга (продолговатый мозг, верхние отделы спинного мозга) развиваются тонические и клонические судороги, гиперкинезы, угнетение сухожильных и брюшных рефлексов, анизокория, нистагм.

Гипогликемия — адекватный стимулятор симпатоадреналовой системы — приводит к повышению содержания в крови катехоламинов (адреналина и норадреналина). Это проявляется характерной вегетативной симптоматикой — слабостью, потливостью, тремором, тахикардией. В то же время гипогликемия вызывает раздражение гипоталамуса с последующей активацией контринсулярных нейрогормональных систем (кортикотропин—глюкокортикоиды—соматотропин). Повышение активности контринсулярных систем — это компенсаторная реакция организма, направленная на ликвидацию гипогликемии. Значительное место в устранении гипогликемии путем саморегуляции принадлежит гормону поджелудочной железы глюкагону, который активизирует распад гликогена, в первую очередь в печени.

Длительное углеводное голодание и гипоксия мозга сопровождаются не только функциональными, но и морфологическими изменениями, вплоть до некроза или отека отдельных участков головного мозга. Избыток катехоламинов при гипогликемии приводит к нарушению тонуса сосудов головного мозга и стазу крови в них. Замедление тока крови ведет к повышенному тромбообразованию с последующими осложнениями. Одной из причин неврологических расстройств при гипогликемии может быть снижение образования аминокислот и пептидов, необходимых для нормальной деятельности нейронов.

Вместе с тем гипогликемическое состояние способствует кетогенезу. Механизм его возникновения следующий. При снижении уровня глюкозы в крови и развитии энергетической недостаточности повышается секреция катехоламинов и соматотропина, усиливающих липолиз, что создает условия для накопления в крови β-оксимасляной и ацетоуксусной кислот, основных субстратов кетоза.

В зависимости от индивидуальной чувствительности центральной нервной системы к недостатку глюкозы и способности ее утилизировать гипогликемическое состояние возникает при разных уровнях гликемии — от 4,0 до 2,0 ммоль/л и ниже. В ряде случаев гипогли-

кемические состояния могут развиться при быстром снижении гликемии с очень высокого уровня, например 20 ммоль/л и более, до нормального и даже несколько повышенного содержания глюкозы в крови (5,0–7,0 ммоль/л).

Клиническая картина. Развитию гипогликемической комы предшествуют следующие клинические стадии гипогликемии.

I стадия патогенетически обусловлена гипоксией клеток высших отделов центральной нервной системы, преимущественно коры головного мозга. Клинические признаки весьма многообразны. Они характеризуются возбуждением или подавленностью, чувством беспокойства, изменением настроения, головной болью. При объективном обследовании можно отметить влажность кожных покровов, тахикардию. К сожалению, не все больные при этом испытывают чувство голода, в связи с чем не расценивают свое состояние как проявление гипогликемической реакции.

II стадия — патогенетическую основу ее составляет поражение субкортикально-диэнцефальной области. Клиническая симптоматика характеризуется неадекватным поведением, манерностью, двигательным возбуждением, тремором, обильной потливостью, гиперемией лица, выраженной тахикардией и артериальной гипертензией.

III стадия гипогликемии обусловлена нарушением функциональной активности среднего мозга и характеризуется резким повышением тонуса мышц, развитием тонико-клонических судорог, напоминающих эпилептический припадок, появлением симптома Бабинского, расширением зрачков. Сохраняются выраженная влажность кожных покровов, тахикардия и повышенное артериальное давление.

IV стадия связана с нарушением функций, регулируемых верхними отделами продолговатого мозга (собственно кома). Клиническая симптоматика гипогликемической комы сопровождается отсутствием сознания. Сухожильные и периостальные рефлексы повышены. Тонус глазных яблок тоже повышен, зрачки расширены. Кожные покровы влажные, температура тела нормальная или слегка повышена. Дыхание обычное, запах ацетона отсутствует. Тоны сердца могут быть усилены, пульс учащен, артериальное давление повышенное или нормальное.

V стадия патогенетически связана с нарастающим гипергидрозом и вовлечением в процесс регулирующих функций нижней части продолговатого мозга. Клиника отражает прогрессирование коматозного состояния. При этом наблюдается арефлексия, тонус мышц снижается, прекращается обильное потоотделение, может быть нарушение дыхания центрального генеза, артериальное давление падает, нарушается ритм сердца.

Следует подчеркнуть, что нередко наблюдаются и атипичные гипогликемические состояния, патогенетическая основа которых – поражение лимбико-ретикулярной области. В таких случаях клинические признаки гипогликемии характеризуются тошнотой, рвотой, брадикардией, а нарушения психики проявляются эйфорией.

Опасное для жизни состояние, сопровождающее гипогликемию, это отек мозга. Развитие отека мозга обусловлено несколькими факторами: поздней диагностикой, ошибочным введением инсулина или передозировкой гипертонического (40%) раствора глюкозы. Клиника отека мозга характеризуется менингеальными симптомами, рвотой, повышением температуры, нарушением дыхания и ритма сердца.

Последствия гипогликемических состояний можно разделить на ближайшие и отдаленные. Первые развиваются через несколько часов после гипогликемической комы. К ним относятся гемипарезы и гемиплегии, афазия, инфаркт миокарда и нарушения мозгового кровообращения.

Отдаленные последствия развиваются через несколько дней или недель после гипогликемической комы. Они проявляются энцефалопатией, прогрессирующей при повторяющихся гипогликемических реакциях, эпилепсией, паркинсонизмом.

Особую опасность в плане неблагоприятных последствий имеет гипогликемическое состояние на фоне алкогольного опьянения.

Диагностика. Диагностические критерии гипогликемии делятся на клинические и лабораторные.

К первым относятся перечисленные ранее симптомы каждой из пяти стадий.

Лабораторные критерии. Принято считать, что гипогликемическая реакция наблюдается при гликемии от 3,0 ммоль/л и менее. Однако клиника гипогликемии может быть при цифрах глюкозы крови 5,0–7,0 ммоль/л и более в случаях нарушения утилизации глюкозы клетками центральной нервной системы.

Существенным диагностическим критерием гипогликемического состояния является положительная реакция на внутривенное введение глюкозы.

Лечение. На догоспитальном этапе для купирования I стадии гипогликемического состояния достаточно приема пищи, содержащей углеводы и входящей в обычный рацион питания больного, с добавлением сладкого чая, фруктового сока.

На II стадии гипогликемии необходим немедленный прием легкоусвояемых углеводов (сладкий чай, фруктовый» сироп, компот с сахаром, конфеты, варенье). Как правило, быстрый прием пищи, содержа-

щей сахарозу и фруктозу, позволяет предотвратить прогрессирование гипогликемического состояния и нормализовать уровень гликемии и состояние больного. Если нет специальных показаний, больные не нуждаются в госпитализации.

Для оказания эффективной неотложной помощи при III стадии гипогликемии требуется немедленное внутривенное введение 40% раствора глюкозы в количестве, необходимом для полного устранения клинических симптомов гипогликемической реакции, но не превышающем 100 мл во избежание развития отека головного мозга. Больной подлежит госпитализации для предупреждения ранних последствий гипогликемии и коррекции сахароснижающей терапии.

Лечение IV и V стадий (гипогликемическая кома) проводится в реанимационном отделении или палате интенсивной терапии. Лечение начинают со струйного внутривенного введения 80–100 мл 40% раствора глюкозы и внутримышечного введения 1 мл глюкагона, затем переходят на капельную инфузию 200–400 мл 5% раствора глюкозы. При этом уровень гликемии поддерживают в пределах 6,0–9,0 ммоль/л. При отсутствии эффекта прибегают к подкожному введению 0,5–1% раствора адреналина. После указанных мероприятий сознание, как правило, восстанавливается.

Следует помнить, что действие вводимых гормонов связано с мобилизацией эндогенной глюкозы и гликогена из депо, главным образом из печени, поэтому частое использование этих препаратов может способствовать истощению запасов гликогена и последующему ухудшению течения диабета, особенно при сопутствующих поражениях печени.

Если от проводимых мероприятий сознание не восстанавливается, назначают гидрокортизон по 150–200 мг внутривенно или внутримышечно. Как правило, перечисленных мер достаточно для стабилизации гликемии. Однако иногда после восстановления гликемии больной не сразу приходит в сознание. В таких случаях продолжают капельную инфузию 5% раствора глюкозы с инсулином и назначают препараты калия для улучшения транспорта глюкозы в клетку и ее метаболизма. Улучшению утилизации глюкозы помогает введение 3–4 мг 5% раствора аскорбиновой кислоты.

Для профилактики отека головного мозга назначают внутривенно 5 мл 25% раствора сернокислой магнезии (вводить медленно) или капельное внутривенное введение маннитола по 0,5–1 г/кг в виде 15 или 20% аствора (200–250 мг). Больным необходима оксигенотерапия. Иногда прибегают к переливанию свежей донорской крови, так как гемотрансфузия замещает некоторые недостающие дыхательные ферменты.

После выведения больного из гипогликемической комы рекомендуется применение средств, улучшающих микроциркуляцию и стимулирующих метаболизм углеводов и белков в клетках центральной нервной системы (глутаминовая кислота, аминалон, ступерон, кавинтон, церебролизин), в течение 3–6 недель в зависимости от состояния больного и течения сахарного диабета.

При развитии гипогликемических реакций в результате лечения сахароснижающими таблетированными препаратами или пролонгированными препаратами инсулина следует помнить о возможности рецидивирования гликемии в течение суток и более, пока продолжается действие соответствующего препарата.

Профилактика гипогликемических состояний у больных сахарным диабетом складывается из двух основных компонентов. Первый заключается в назначении адекватной сахароснижающей терапии инсулином (избегая синдрома передозировки) или таблетированными препаратами с учетом функционального состояния печени и почек.

Второй компонент профилактики в значительной степени обусловлен распределением углеводов в пищевом рационе в соответствии с эффектом развертывания действия сахароснижающих препаратов, а также правильной регламентации физических нагрузок в течение дня с дополнительным приемом углеводов.

4.9. Гиперосмолярная гипергликемическая кома

Острое осложнение сахарного диабета, патогенетическую основу которого составляют дегидратация, гипергликемия и гиперосмолярность.

Этиология. Развитию гиперосмолярной комы способствуют следующие факторы:

- длительный прием мочегонных препаратов, иммунодепрессантов, глюкокортикоидов;
- острые желудочно-кишечные заболевания, сопровождающиеся рвотой и диареей (гастроэнтерит, панкреатит, пищевая интоксикация);
- обширные ожоги;
- массивные кровотечения;
- гемодиализ или перитонеальный диализ;
- избыточное употребление углеводов;
- введение гипертонических растворов глюкозы.

Любые другие состояния, сопровождающиеся потерей жидкости, могут также привести к гиперосмолярной коме.

Гиперосмолярная кома обычно развивается у больных сахарным диабетом 2-го типа на фоне недостаточного лечения или при нераспознанном ранее заболевании. Однако гиперосмолярность — это патогенетический компонент и кетоацидотической комы.

Патогенез. Пусковыми механизмами в развитии комы служат дегидратация и гипергликемия. Гипергликемия сначала сопровождается глюкозурией и полиурией, что способствует поступлению жидкости из клеток во внеклеточное пространство. Осмотический диурез усиливает дегидратацию. Потеря жидкости происходит не только с осмотическим диурезом, но и в результате снижения канальцевой реабсорбции, а также уменьшения секреции антидиуретического гормона. Усиленный диурез вызывает внутриклеточную и межклеточную дегидратацию и уменьшение кровотока в органах, в том числе в почках. Развивается дегидратационная гиповолемия.

Дегидратация сопровождается стазом форменных элементов крови, агрегацией тромбоцитов и эритроцитов, гиперкоагуляцией. В ответ на дегидратационную гиповолемию увеличивается секреция альдостерона, и ионы натрия задерживаются в крови. Из-за снижения почечного кровотока выведение натрия затрудняется. Гипернатриемия способствует образованию мелкоточечных кровоизлияний в головном мозге. В условиях гипергликемии и дегидратации резко возрастает осмолярность крови. Повышение осмолярности сопровождается внутримозговыми и субдуральными кровоизлияниями.

Характерная особенность патогенеза гиперосмолярной комы — отсутствие кетоацидоза. Это объясняется наличием эндогенного инсулина, снижением липолиза в связи с дегидратацией, угнетением кетогенеза в связи с гипергликемией.

Итак, патогенез гиперосмолярной комы составляют следующие компоненты: дегидратация, гипергликемия, гиперосмолярность, гипернатриемия и гиперкоагуляция.

Клиническая картина характеризуется нарастающей полиурией, сопровождающейся выраженной полидипсией, сухостью кожных покровов и слизистых оболочек, понижением тургора кожи и подкожной клетчатки. Температура тела повышается. Дыхание становится поверхностным, учащенным. Артериальное давление снижается, наблюдаются тахикардия, экстрасистолия.

Особого внимания заслуживают неврологические расстройства. Они в значительной степени определяют клиническую картину гиперосмолярной комы. Отмечаются сопор, галлюцинации, появ-

ляются патологические рефлексы (Бабинского, Россолимо), вестибулярные расстройства, менингеальные признаки, гемипарезы, параличи. В связи с гиперкоагуляцией возможны тромбозы. При прогрессировании почечной недостаточности появляются олигурия и азотемия.

Клинические симптомы развиваются медленно, в течение нескольких дней постепенно приводят к стадии гиповолемического шока.

Диагностика гиперосмолярной комы основывается на характерной клинической симптоматике с инспираторной одышкой, гипертермией, неврологическими расстройствами.

Критерии лабораторной диагностики: гипергликемия 50,0 80,0 ммоль/л и более; гиперосмолярность 400,0—500,0 млосм/л; гипернатриемия более 150 ммоль/л; увеличение содержания мочевины в крови. Выражены глюкозурия, признаки сгущения крови. В процессе регидратации наблюдается и гипокалиемия, что требует контроля над уровнем калия во время проведения интенсивной терапии.

Лечение. На догоспитальном этапе требуется экстренная коррекция гемодинамики для обеспечения транспортировки больного. Во всех случаях необходима срочная госпитализация в реанимационное отделение. Лечение складывается из следующих компонентов: регидратация, инсулинотерапия, коррекция электролитных нарушений (гипокалиемии и гипернатриемии), устранение гиперкоагуляции, предупреждение развития отека мозга.

Регидратация осуществляется капельным внутривенным введением гипотонического раствора хлорида натрия (0,45%) — до 3 л в течение первых 3 ч. Затем, при снижении осмолярности крови ниже 350 млосм/л, переходят на введение изотонического раствора хлорида натрия. В первые 8 ч лечения количество вводимой жидкости может достигать 5 л, а в течение суток — 7—9 л.

Инсулинотерапия гиперосмолярного сопорозного и коматозного состояния должна проводиться введением малых доз инсулина короткого действия, а именно: 8 ЕД/ч внутривенно капельно в течение первых 3 ч. Через 3 ч от начала лечения тактика инсулинотерапии определяется уровнем гликемии и соответствует методике инсулинотерапии, рассмотренной в разделе кетоацидотической комы. В процессе инсулинотерапии уровень гликемии поддерживается в пределах 6—11 ммоль/л.

Коррекция электролитных нарушений. Устранение дефицита калия проводится по представленной в предыдущем разделе схеме лечения кетоацидотической комы. Гипернатриемия устраняется при регидратации гипотоническим раствором.

Лечение гепарином. Для профилактики тромбозов и улучшения микроциркуляции необходимо введение гепарина. В первые 3 ч в сочетании с гипотоническим раствором хлорида натрия вводится до 5000 ЕД гепарина. Повторное введение гепарина контролируется показателями коагулограммы.

Профилактика отека мозга. С целью предупреждения отека мозга и для коррекции метаболизма в клетках центральной нервной системы назначается глутаминовая кислота внутривенно в виде 1% раствора по 30–50 мл. Обязательный компонент лечения — оксигенотерапия.

Профилактика гиперосмолярной комы складывается из адекватной терапии сахарного диабета с устойчивой компенсацией и предупреждения дегидратации путем осторожного назначения диуретиков, своевременного восполнения потери жидкости при заболеваниях и состояниях, сопровождающихся дегидратацией.

4.10. Лактат-ацидоз и гиперлактацидемическая кома

Острое осложнение сахарного диабета, обусловленное накоплением в организме молочной кислоты и развитием метаболического ацидоза.

Этиология. В качестве факторов, способствующих развитию лактат-ацидоза, могут рассматриваться следующие состояния:

- инфекционные и воспалительные заболевания;
- массивные кровотечения;
- острый инфаркт миокарда;
- хронический алкоголизм и другие интоксикации;
- тяжелые физические нагрузки;
- хронические заболевания печени;
- недостаточность функции почек.

Особое место среди этиологических факторов занимает прием бигуанидов. Следует подчеркнуть, что при поражениях печени или почек даже минимальная доза бигуанидов может вызвать лактатацидоз в результате кумуляции препарата в организме.

Патогенез. В основе патогенеза лактатацидоза лежит гипоксия. В условиях недостаточности кислорода происходит активация анаэробного пути гликолиза, что сопровождается накоплением избытков молочной кислоты. В результате дефицита инсулина снижается активность фермента пируватдегидрогеназы, который способствует

переходу пировиноградной кислоты в ацетилкофермент А, происходит превращение пировиноградной кислоты в лактат, что усугубляет состояние лактат-ацидоза. Одновременно в условиях гипоксии тормозится ресинтез лактата в гликоген.

Патогенез гиперлактацидемии при лечении бигуанидами связан с нарушением прохождения пировиноградной кислоты через мембраны митохондрий и ускорением превращения пирувата в лактат. В результате анаэробного гликолиза в тканях образуется много молочной кислоты, которая поступает в кровь. Из крови молочная кислота проникает в печень, там из нее образуется гликоген. Если образование молочной кислоты превышает возможности ее использования печенью для синтеза гликогена, развивается лактат-ацидоз.

Клиническая картина обусловлена нарушением кислотно-щелочного равновесия и гипоксией. Ведущий синдром — прогрессирующая сердечно-сосудистая недостаточность, которая связана не с дегидратацией, а с ацидозом. Развитие комы очень быстрое, в качестве предшественников могут быть диспептические расстройства, боли в мышцах, стенокардические боли. По мере нарастания ацидоза усиливаются боли в животе, имитирующие хирургические заболевания. Нарастает одышка, развивается коллапс, присоединяется дыхание Куссмауля (из-за ацидоза). Из-за гипотонии и гипоксии мозга нарушается сознание (сопор и кома).

Диагностика. Поставить диагноз лактацидотической комы весьма непросто. Острое начало, диспептические расстройства, боли в области сердца, внезапное развитие сердечной недостаточности у больного сахарным диабетом с поражением печени и почек может служить вспомогательным тестом при постановке диагноза этого опасного для жизни состояния.

К *лабораторным критериям диагностики* относятся:

- увеличение содержания молочной кислоты в крови (> 1,5 ммоль/л);
- уменьшение содержания бикарбонатов крови (< 2 ммоль/л);
- снижение резервной щелочности (ниже 50 объемных процентов);
- смещение pH до 7,0 и менее;
- умеренная гипергликемия (12—16 ммоль/л) или нормогликемия;
- отсутствие ацетонурии;
- степень глюкозурии (зависит от функционального состояния почек);
- гиперкалиемия.

Лечение. Неотложная помощь направлена в первую очередь на устранение ацидоза и борьбу с гипоксией:

1. 3% раствор гидрокарбоната натрия внутривенно капельно (1–1,5 л/сут) под контролем показателей кислотно-щелочного состояния (pH, буферные основания).
2. Капельно внутривенно небольшие дозы инсулина и 5% раствора глюкозы для стимуляции аэробного гликолиза. На 500 мл 5% раствора глюкозы — 8–10 ЕД инсулина с поддержанием гликемии в пределах 5,0–10,0 ммоль/л в течение суток.
3. Переливание плазмы и реополиглюкина в количестве 500 мл/сут.
4. Оксигенотерапия.
5. Капельно внутривенно кокарбоксилаза, до 200 мг/сут.
6. Борьба с сосудистой недостаточностью общепринятыми средствами.
7. Больной с любого вида сахароснижающей терапии переводится на лечение препаратами инсулина короткого действия (6–8 инъекций в сутки). Суточная доза определяется исходя из расчета 0,5 ЕД/кг фактической массы тела и регулируется мониторингом гликемии.

Профилактика гиперлактацидемической комы состоит в предупреждении гипоксии и индивидуальном подходе к назначению бигуанидов больным сахарным диабетом.

4.11. Сахарный диабет и беременность

Прегестационный сахарный диабет

Беременность с целью вынашивания и рождения ребенка допустима только на фоне компенсации сахарного диабета, критериями которой должны быть показатели гликемического профиля в пределах от 5,0 до 9,0 ммоль/л в течение суток, отсутствие ацетона в моче, нормализация протеинограммы и липидов крови, содержание гликированного гемоглобина не более 6–7%.

Беременность необходимо планировать, так как благополучный исход может быть только после соответствующей подготовки организма матери к зачатию ребенка (рис. 4.11).

Принцип планирования беременности:

1. Все женщины детородного возраста рассматриваются как потенциальные матери и должны быть просвещены по вопросам контрацепции, пагубного влияния искусственного прерывания беременности на течение СД, необходимости планирования беременности и серьезной подготовки к ней.

Рис. 4.11. Подготовка организма матери к зачатию ребенка

2. Обучение и мотивация женщины с диабетом должны проводиться по достижении фертильного возраста (с привлечением мужа).
3. Планирование беременности и поддержание строгой клинико-метаболической компенсации СД проводится не менее чем за 6 месяцев до зачатия.
4. Необходимо предварительное обследование женщины с целью определения класса СД по классификации П. Уайт и прогноза беременности.
5. За 3 месяца до беременности с целью профилактики пороков развития плода женщине и ее мужу назначается фолиевая кислота, прием которой беременная продолжает до 12 недель.
6. Обязателен контроль компенсации не только по уровню гликемии, но и по уровню гликированного гемоглобина или фруктозамина, позволяющих ретроспективно оценить компенсацию СД. По уровню гликированного гемоглобина возможна оценка компенсации СД за 60 предыдущих дней, а по уровню фруктозамина — за 30.
7. При планируемой или спонтанной беременности женщину необходимо перевести на инсулинотерапию. Пероральные сахароснижающие препараты противопоказаны при беременности, так как проникают через плаценту, обладают тератогенным эффектом, за счет стимуляции β-клеток плода усугубляют гиперинсулинемию, вызывают макросомию, способствуют развитию фетопатии.
8. Рекомендуется поддерживать следующие параметры углеводного обмена: гликемия натощак 4,5–5,5 ммоль/л, постпрандиальная гликемия не более 9,0 ммоль/л, уровень гликированного гемоглобина 6–7%.

Во время беременности при СД для определения прогноза ее течения и рождения здорового ребенка используется классификация, предложенная П. Уайт (табл. 4.18).

Деление на классы в клинической практике позволяет прогнозировать исход беременности и вырабатывать индивидуальную стратегию ведения пациентки.

Выделяются два аспекта проблемы СД и беременности:

- влияние беременности на СД;
- влияние СД на течение беременности, здоровье женщины, антенатальное развитие плода, здоровье ребенка.

Влияние беременности на течение сахарного диабета. Во время беременности течение СД существенно изменяется. На фоне колебания

Таблица 4.18

Классификация диабета беременных (P. White)

Класс	Проявление болезни
A	Диабет, поддающийся лечению диетой
B	Возраст начала СД более 20 лет, длительность болезни менее 10 лет
C	Возраст начала СД 10–19 лет, длительность болезни 10–19 лет
D	Возраст начала СД менее 10 лет, длительность болезни более 20 лет
T	Кальцификация лоханочных сосудов
F	Нефропатия
R	Пролиферативная ретинопатия
FR	Нефропатия и пролиферативная ретинопатия
G	Плохой акушерский анамнез

уровня гормонов меняются динамика гликемии и потребность в инсулине. Выделяются 3 стадии этих изменений.

1. *Стадия уменьшения дозы инсулина.* В ранние сроки беременности, до 13 недель, отмечается повышение уровня эстрогенов, прогестерона и хорионического гонадотропина, что, с одной стороны, способствует увеличению секреции инсулина в материнском организме, с другой — приводит к повышению чувствительности тканей к инсулину. Данный процесс ведет к накоплению гликогена и усилению утилизации глюкозы периферическими тканями. Активное поглощение глюкозы плацентой и снижение продукции глюкозы печенью является причиной утренней гипогликемии в I триместре беременности. На фоне снижения уровня гликемии в данном периоде беременности отмечается увеличение продукции СЖК и кетоновых тел, частично за счет действия хорионического соматомаммотропина. В этом периоде требуются строгий контроль над состоянием углеводного обмена, предупреждение гипогликемии (уменьшение дозы инсулина).

2. *Стадия увеличения потребности в инсулине.* С 13 до 32 недель потребность в инсулине возрастает, что обусловлено активной выработкой контринсулярных гормонов: плацентарного лактогена, пролактина, соматотропина, транскортина, кортизола и тироксина. В этот период беременности снижается чувствительность тканей к инсулину, уменьшается депо гликогена в печени, интенсифицируется продукция глюкозы печенью, что приводит к резкому увеличению ее уровня. Данные изменения отягощают течение СД, что при отсутствии кор-

рекции углеводного обмена может привести к развитию кетоацидоза, прекоме.

3. *Стадия стабилизации дозы инсулина.* С 32 недель беременности до родов отмечаются процессы «старения» плаценты, в связи с чем выработка контринсулярных гормонов снижается. Кроме того, повышенное потребление глюкозы плодом и активный транспорт через плаценту нейтральных и основных аминокислот стимулируют рост β-клеток поджелудочной железы плода и индуцируют выброс инсулина. На фоне этих изменений отмечается «стабилизация» течения СД.

Влияние сахарного диабета на течение беременности, плод, здоровье новорожденного, женщины. Незапланированная беременность у женщин с декомпенсированным СД протекает с осложнениями, неблагоприятно влияющими на ее течение, на организм матери и плода. К ним относятся:

- самопроизвольное прерывание беременности (критическими следует считать сроки 20—27 недель);
- многоводие;
- проявление гестоза преимущественно гипертензией, отеками, с переходом в тяжелые его формы (преэклампсия, эклампсия);
- инфекции мочевых путей, клинически выраженный пиелонефрит, обострение хронического пиелонефрита;
- пороки развития плода (повреждения мозговой трубки, пороки сердца, печени, почек, кишечника) и мертворождаемость (внутриутробная гибель плода происходит обычно на 36—38-й неделе беременности);
- новорожденные имеют макросомию, гипогликемию, полицитемию, гипербилирубинемию, гипокальциемию, гипомагниемию, может быть преходящая кардиомиопатия с гипертрофией перегородки и субаортальным стенозом;
- повышение частоты послеродовых осложнений (урогенитальных, респираторных, раневых).

Неоспоримо доказана зависимость исхода беременности от компенсации СД. При использовании инсулинотерапии и самоконтроля большинство больных СД могут надеяться на рождение здоровых детей. При поддержании нормального уровня гликированного гемоглобина (≤ 6%) риск врожденной патологии не выше, чем в здоровой популяции. При уровне гликированного гемоглобина более 8% риск существенно возрастает.

Необходимость строгой компенсации СД определила понятие и тактику планирования беременности, подразумевающие достиже-

ние и поддержание компенсации диабета в течение 6 месяцев и более до зачатия и в течение всего срока беременности.

При наступлении беременности необходима госпитализация в эндокринологическое отделение с целью:

- перевода на методику 5-разовых инъекций инсулина и пересмотра суточной дозы;
- установления функционального состояния почек и печени;
- обследования у невропатолога, гинеколога и окулиста.
- После выписки показано посещение поликлиники каждые 2 недели в первой половине беременности, а затем еженедельно.

Параметры, контролируемые в амбулаторных условиях:

- глюкоза крови натощак и через 2 ч после еды ежедневно;
- анализ мочи на сахар и ацетон, 1 раз в неделю;
- анализ мочи на альбуминурию и микроскопия осадка, 1 раз в 2–3 недели;
- офтальмоскопия, не менее 3 раз во время беременности;
- артериальное давление, ежедневно;
- масса тела, 1 раз в 7–10 дней.

В период беременности возможны:

- инфекции мочевых путей;
- гипогликемии;
- ацетонурия;
- прогрессирование нефропатии;
- прогрессирование ретинопатии;
- гинекологические осложнения.

Во всех этих случаях необходима незамедлительная госпитализация в эндокринологическое отделение или отделение патологии беременности на любом сроке. В случае благоприятного течения беременности повторная госпитализация показана на 36-й неделе для определения срока и метода родоразрешения.

Исследования при повторной госпитализации:

- масса тела, ежедневно;
- мониторинг артериального давления, ежедневно;
- глюкоза крови, 4–6 р/сут;
- глюкозурический профиль (3 порции), ежедневно;
- ацетон мочи, альбуминурия или протеинурия в суточной моче, 2 раза в неделю;
- эстрадиол, пролактин крови, 1 раз в неделю;
- акушерский осмотр, ежедневно.

Потребность в инсулине во время беременности. В I триместре наблюдается склонность к гипогликемии, поэтому суточная доза инсулина

уменьшается на 4–6 ЕД. Во II триместре доза инсулина увеличивается в связи со склонностью к кетозу, обусловленной функцией плацентарных гормонов и повышенным липолизом. Начиная с 35–36-й недели потребность в инсулине может уменьшаться из-за гиперинсулинемии плода, наблюдаются более стабильные показатели гликемии в течение суток. В период беременности доза инсулина увеличивается на 50% и более.

Необходимо помнить, что все беременные женщины, страдающие сахарным диабетом, могут рассчитывать на благополучный исход беременности только при лечении адекватными дозами высококачественного инсулина.

При СД 2 на весь период беременности следует отменить сахароснижающие таблетированные препараты и назначить инсулинотерапию. При впервые установленном диагнозе сахарного диабета во время беременности также необходима инсулинотерапия.

Беременным женщинам с нарушением толерантности к углеводам помимо диеты с исключением рафинированных, легкоусвояемых углеводов целесообразно введение небольших доз инсулина (по 4–6 ЕД) перед основными приемами пищи (завтрак, обед, ужин).

Методика инсулинотерапии во время беременности. Независимо от типа сахарного диабета оптимальным вариантом служит назначение инсулина короткого действия перед завтраком, обедом и ужином, а в 21–22 ч — введение инсулина средней продолжительности действия для стабилизации гликемии в ночные часы. При распределении дозы учитывается потребность в инсулине в дневные часы (2/3 суточной дозы) и в ночное время (оставшаяся 1/3). Соотношение инсулина короткого действия и пролонгированного в суточной дозе варьирует от 3:1 до 4:1, в зависимости от колебаний гликемии в течение суток. Оптимальные величины колеблются в пределах от 4,5–5,0 до 8,5–9,0 ммоль/л в течение всего периода беременности.

Сроки и способы родоразрешения. Поступление в родильный дом желательно не позже чем за 1–2 недели до предполагаемого срока рождения ребенка. При наличии осложнений беременности показана более ранняя госпитализация. Время и способ родоразрешения определяет врач-гинеколог.

В день родов утром вводится 8 ЕД инсулина короткого действия и дается завтрак с достаточным содержанием углеводов (рисовая или манная каша, фруктовый сок, хлеб). Во время родов внутривенно вводится 5% раствор глюкозы с инсулином с поддержанием уровня гликемии в пределах 6–8 ммоль/л. Контроль гликемии осуществляется каждый час (табл. 4.19).

Таблица 4.19

Схема введения 5% раствора глюкозы и инсулина во время родов

Глюкоза в капиллярной крови, моль/л	Инфузия, по 500 мл	Инсулин актрапид в 500 мл глюкозы	Скорость вливания, капли в 1 мин	Инсулин актрапид, подкожно, каждые 6 ч
До 2,0	5% глюкоза	Не добавляется	84	Не вводится
2,0–3,9	То же	То же	28	То же
4,0–7,9	«	6 ЕД	28	«
8,0–11,9	«	6 ЕД	28	6 ЕД
12,0–15,9	«	6 ЕД	28	10 ЕД

Показания к медикаментозному родовозбуждению:

- поздний токсикоз беременности, плохо поддающийся лечению;
- нарастающее многоводие;
- частые гипогликемии у беременной женщины;
- отхождение околоплодных вод.

Показания к экстренному родоразрешению путем кесарева сечения:

- прогрессирование диабетической ретинопатии с повторными свежими кровоизлияниями;
- нарастание недостаточности функции почек;
- нарушение жизнедеятельности плода;
- кровотечение, обусловленное предлежанием или отслойкой плаценты.

Период новорожденности. В первый день после родов вводится примерно 1/2–2/3 дозы инсулина, которую получала больная до беременности. Во время пребывания в родильном доме доза подбирается до необходимой.

В случае благополучного состояния новорожденного и матери ребенка доставляют для кормления грудью через 24 ч. До кормления мать должна поесть, чтобы избежать гипогликемии.

Уход за новорожденным. У детей, рожденных от матерей с сахарным диабетом, асфиксия встречается в 3 раза чаще и протекает тяжелее, а летальность в 10 раз выше, чем у новорожденных от здоровых матерей.

В результате ателектаза и гиалиноза мембран легких часты дыхательные нарушения, к которым присоединяются сердечные и сосудистые нарушения.

В случаях асфиксии неотложными мерами являются отсасывание слизи из дыхательных путей, искусственная вентиляция легких, иногда в сочетании с гипербарической оксигенацией.

Для профилактики развития ателектаза легких и респираторных нарушений необходимо вводить внутримышечно гидрокортизон из расчета 5 мг на 1 кг массы тела (с целью образования сурфактанта) 2 р/сут в течение первых 4—5 дней жизни. Кроме того, глюкокортикоиды предотвращают развитие гипогликемии, которая также возможна в первые дни после рождения.

При угрозе внутричерепного кровоизлияния необходимо назначение 1% раствора викасола из расчета 0,2 мл на 1 кг массы тела (первые 3 дня жизни). Если у ребенка уровень сахара в крови низкий (1,6 ммоль/л), то вводится капельно внутривенно глюкоза из расчета 1 г сухого вещества на 1 кг массы тела, сначала в виде 20%, а затем в виде 10% раствора до повышения уровня сахара в крови до 3,0 ммоль/л. При гликемии 2,0 ммоль/л и выше глюкоза назначается внутрь в виде 10% раствора по 1–2 ч. л. каждый час. Для предупреждения отека мозга вводится лазикс, по 0,1 мл на 1 кг массы тела в сочетании с 5 мл 5% раствора ацетата калия. При подозрении на внутриутробную инфекцию показаны антибиотики широкого спектра действия.

С первого дня жизни ребенок получает водный 10% раствор глюкозы через каждые 2–3 ч и грудное молоко из расчета 60 мл на 1 кг массы тела (первые 48 ч — через 2 ч, с 3-х суток — через 3 ч).

После выписки из родильного дома дети должны находиться под систематическим наблюдением педиатра, а для детей, рожденных в асфиксии, необходимо наблюдение и невропатолога.

В системе организации лечебно-профилактической помощи женщинам, больным сахарным диабетом, и их детям можно выделить 4 этапа.

I этап — обучение самоконтролю и эффективная диспансеризация женщин детородного возраста, страдающих сахарным диабетом, с целью профилактики осложнений и достижения полной клинико-метаболической компенсации заболевания. Беременность обязательно должна планироваться. Условием благополучного течения и исхода беременности служит длительная (не менее 1 года) компенсация диабета до наступления беременности.

II этап — тщательный контроль над течением диабета и беременности. Своевременная госпитализация для коррекции дозы инсулина, перевод на 4-кратное введение инсулина. Назначение только высокоочищенных препаратов. Предупреждение гипогликемических состояний и кетоацидоза.

III этап — своевременное определение сроков и метода родоразрешения. Стабилизация уровня гликемии во время родов, соответствующий уход за новорожденным.

IV этап — диспансерное наблюдение за детьми больных сахарным диабетом женщин с целью профилактики заболевания у ребенка.

Гестационный сахарный диабет

Под термином «гестационный диабет» (СД беременных) подразумевают транзиторное нарушение толерантности к глюкозе, впервые возникшее во время беременности. Гестационный диабет (ГД) регистрируется у 4% беременных после 25 недель беременности. Если диагноз устанавливается раньше, то это может быть проявлением не диагностированного до беременности прегестационного сахарного диабета.

Основными факторами, определяющими развитие заболевания, служат нарушение толерантности к глюкозе, обусловленное свойственными беременности гормональными и метаболическими изменениями, и снижение пика секреции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой.

ГД — одно из наиболее часто встречаемых нарушений обмена, с которыми сталкиваются терапевты и гинекологи при наблюдении за беременными.

В большинстве случаев толерантность к глюкозе после родов нормализуется, но значительно повышается риск развития СД в последующем. По данным статистики, в течение 10 лет после беременности заболевание развивается более чем у 34% женщин.

ГД — гетерогенный синдром. Женщины с ГД обычно старше 30 лет, у них выявляются антигены DR_3 и DR_4, высокий титр антител к β-клеткам поджелудочной железы. Обследование населения показало, что скрытые нарушения толерантности к глюкозе встречаются в 4 раза чаще, чем диагностированный СД. В этой связи немаловажную роль играет формирование групп риска по развитию СД во время беременности.

Факторы риска развития ГД:

- ожирение (ИМТ ⩾ 30 кг/м^2);
- отягощенная наследственность по СД;
- гестационный диабет в анамнезе во время предшествующей беременности;
- крупный плод, выкидыши, мертворождение в анамнезе;
- регистрация глюкозурии дважды или более во время беременности;
- принадлежность к этнической группе с высоким риском нарушения углеводного обмена;
- возраст старше 35 лет.

При взятии на учет по беременности каждой женщине необходимо определить уровень гликемии. Уровень глюкозы натощак в капилляр-

ной крови при двукратном ее определении > 7,8 ммоль/л свидетельствует о наличии диабета. При ее концентрации в капиллярной крови натощак > 5,0 ммоль/л (дважды) можно думать о нарушении толерантности к углеводам. В этом случае показано проведение теста на толерантность к глюкозе.

Методика проведения классического теста на толерантность к глюкозе. В течение 3 сут перед пробой обследуемая должна получать 150–200 г углеводов в сутки, потребление жидкости не ограничивается. Проба проводится утром натощак. Последний прием пищи допускается не позднее чем за 10 ч до начала пробы (но продолжительность голодания не должна превышать 16 ч). Во время проведения пробы женщина должна удобно сидеть. Разрешается пить воду, но запрещается употреблять кофе и курить. Начало пробы — 8–11 ч утра, кровь берется натощак, повторное взятие крови проводится через 1 и 2 ч. После первого забора крови в течение 5 мин обследуемая выпивает 75 г глюкозы, растворенной в 250–300 мл воды. Для уменьшения рвотного рефлекса в раствор добавляется сок лимона (или небольшое количество лимонной кислоты).

Иногда на фоне проведения теста отмечаются сердцебиение, тошнота, рвота. Одномоментный прием большого количества глюкозы вызывает перегрузку β-клеток, поэтому интервал между повторными пробами должен быть не менее месяца.

Нормальный уровень гликемии при беременности натощак < 5,0–5,8 ммоль/л, а через 1 и 2 ч после еды < 7,8 ммоль/л.

По определению ВОЗ, уровень глюкозы в крови, превышающий 7,8 ммоль/л через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы, может служить критерием постановки диагноза «гестационный диабет».

Необходимо помнить, что повышение даже одного из показателей теста толерантности к глюкозе увеличивает риск патологических изменений для плода. Проведение скрининга на ГД является обязательным для каждой беременной женщины на 24–28-й неделе беременности.

Критерии классификации беременности при гестационном сахарном диабете представлены в табл. 4.20.

Таблица 4.20

Классификация беременности при гестационном сахарном диабете (М. Ход)

Класс	Глюкоза крови натощак, моль/л	Лечение
A0	Нарушение теста на толерантность к глюкозе	Диета
A1	< 5,8	Диета
A2	5,8–7,12	Диета + инсулин
B1	> 7,12	Диета + инсулин

У женщин, перенесших гестационный диабет, риск развития диабета в последующие 10–20 лет возрастает в 3–6 раз. Этим женщинам следует избегать увеличения массы тела и необходимо регулярно заниматься физическими упражнениями, а также соблюдать режим рационального питания.

Литература

1. *Балаболкин М.И.* Диабетология. — М.: Медицина, 2000.

2. *Балаболкин М.И., Чернышова Т.Е., Трусов В.В., Гурьева И.В.* Диабетическая нейропатия: патогенез, диагностика, классификация, прогностическое значение, лечение: Учебно-методическое пособие. — М.: Экспертиза, 2003. — 105 с.

3. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 634 с.

4. *Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р.* Диабетическая стопа. — М.: Практическая медицина, 2005. — С. 48–57.

5. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 455 с.

6. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет и артериальная гипертензия. — М.: МИА, 2006. — 343 с.

7. *Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г.* Диабетическая нейропатия. — М.: Медицина, 2000. — С. 45, 139, 150.

8. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 1996. — 510 с.

9. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 2981–2997.

10. American Diabetes Association: Gestational diabetes mellitus (Position Statement) // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — Suppl. 1. — S. 88–90.

11. American Diabetes Association: Type 2 diabetes in children and adolescents (Consensus Statement) // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 381–389.

12. American Diabetes Asociation: Self-monitoring of blood glucose // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 81–86.

13. American Diabetes Association: Physical activity/exercise and diabetes (Position Statement) // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — Suppl. 1. — S. 58–62.

14. *Arauz-Pacheco C., Parrott M.A., Raskin P.* // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 134–147.

15. *Bakris G.L., Williams M., Dworkin L. et al.* // Am. J. Kidney Dis. — 2000. — Vol. 36. — P. 646–661.

16. *Berl T., Hunsicker L.G., Lewis J.B. et al.* // Ann. Intern. Med. — 2003. — Vol. 138. — P. 542–549.

17. *Bode B.W. (ed.).* Medical Management of Type 1 Diabetes. — 4th ed. — Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2004.

18. *Burant C.F. (ed.).* Medical Management of Type 2 Diabetes. — 5th ed. — Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2004.

19. *Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B.* // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 2653–2664.

20. *Colhoun H.M., Betteridge D.J., Durrington P.N. et al.* // Lancet. — 2004. — Vol. 364. — P. 685 - 696.

21. *Colwell J.A.* // Diabetes Care. - 1997. — Vol. 20. — P. 1767–1771.

22. *Ellis S.E., Speroff T., Dittus R.S. et al.* Patient Educ. Couns. — 2004. — Vol. 52. - № 97. - 105 p.

23. ESH & ESC Guidelines for management of AH // J. Hypertension. — 2003. — Vol. 21. — P. 1011 - 1053.

24. ESH & ESC Guidelines for management of AH // Eur. Heart. J. — 2007. —Vol. 8. — P. 1462 - 1536.

25. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. - P. 3160 - 3167.

26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.

27. *Frykberg R.G., Armstrong D.G., Giurini J. et al. Diabetic* foot disorders: A Clinical Practice Guideline // The Journal of Foot &Ankle Surgery. — 2000. — Vol. 39. — № 5. — P. 2 - 49.

28. *Fong D.S., Aiello L.P., Ferris F.L. et al.* // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2540–2553.

29. *Garg J.P., Bakris G.L.* // Vasc. Med. — 2002. — Vol. 7. — P. 35–43.

30. *Gary T.L., Genkinger J.M., Guallar E. et al.* // Diabetes Educ. — 2003. — Vol. 29. — P. 488–501.

31. Global Guidline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. (IDF Clinical Guidlanes Task Forse) // Diabet. Med. — 2006. — Vol. 23. — P. 579–593.

32. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Finnish studies. // Ann. Intern. Med. — 1996. –Vol. 124. — P. 127–130.

33. *Gosse P.* // Expert Rev Cardiovascular Ther. – 2006. Vol. 4. — № 3. — P. 319–333.

34. *Greene D.A., Stevens M.J.* Interaction of metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // In: Diabetic neuropathy. New concepts and insights / N. Hotta, D.A. Greene, D.J. Ward, A. Sima, A.J.M. Bouton (eds). — Elsevier Science B.V., 1995. — P. 37–41.

35. *Haffner S.M.* // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 160 - 178.

36. *Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al.* // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 1755–1762.

37. Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2003. — Vol. 361.

38. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 253–259.

39. *Kempler P.* Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. — Springer, 2002. — 208 p.

40. *Klein R.* // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 190–191.

41. *Knowler W.C., Barrett-Connor E., Fowler S.E. et al.* // N. Engl. J. Med. — 2002. — Vol. 346. — P. 393–403.

42. *Kramer H., Molitch M.E.* // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28. — P. 1813–1816.

43. *Lawson M.L., Gerstein H.C., Tsui E., Zinman B.* // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22. — Suppl. 2. — P. 35–39.

44. *Levin M.E.* The Diabetic Foot // In: Handbook of Exercise in Diabetes / N. Ruderman, J.T. Devlin, S.H. Schneider, A. Kriska (eds). — Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2002. — P. 385–399.

45. *Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al.* // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.

46. *Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlof B. et al.* // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1004–1010.

47. *Malmberg K.* DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group // BMJ. — 1997. — Vol. 314. — P. 1512–1515.

48. *McGill M., Felton A-M.* // Primary Diabetes Care. — 2007. — Vol. 1. — P. 49–55.

49. *Misbin R.I.* // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 1791–1793.

50. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. — 2002. — Vol. 39. — Suppl. 1. — S. 1–266.

51. *Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. et al.* // Circulation. — 2002. — Vol. 106. — P. 388–391.

52. *Pepine C.J., Handberg E.M., Cooper-DeHoff R.M. et al.* // JAMA. — 2003. — Vol. 290. — P. 2805–2816.

53. *Piette J.D., Glasgow R.E.* Strategies for improving behavioral and health outcomes among people with diabetes: self management education // In: Evidence-Based Diabetes Care / H.C. Gerstein, R.B. Hayes (eds). — Ontario, Canada: BC Decker, 2000.

54. *Pijls L.T., de Vries H., Donker A.J., van Eijk J.T.* // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. — Vol. 14. — P. 1445–1453.

55. PROGRESS Collaborative Group: Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1033–1041.

56. *Ravid M., Lang R., Rachmani R. et al.* // Arch. Intern. Med. — 1996. — Vol. 156. — P. 286–289.

57. *Rohlfing C.L., Wiedmeyer H-M., Little R.R. et al.* // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25. — P. 275–278.

58. *Sacks D.B., Bruns D.E., Goldstein D.E. et al.* // Clin. Chem. — 2002. — Vol. 48. — P. 436–472.

59. *Sacks F.M., Pfeffer M.A., Moye L.A. et al.* // N. Engl. J. Med. — 1996. — Vol. 335. — P. 1001–1009.

60. *Sacks F.M., Svetkey L.P., Vollmer W.M. et al.* // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 3–10.

61. *Saydah S.H., Fradkin J., Cowie C.C.* // JAMA. — 2004. — Vol. 291. — P. 335–342.

62. *Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G.* // Ann. Intern. Med. — 2004. — Vol. 141. — P. 421–431.

63. *Sigal R.J., Kenny G.P., Wasserman D.H. et al.* // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2518–2539.

64. *Steed L., Cooke D., Newman S.* // Patient Educ. Couns. — 2003. — Vol. 51. — P. 5–15.

65. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al.* // BMJ. — 2000. — Vol. 321. — P. 405–412.

66. *Tatti P., Pahor M., Byington R.P. et al.* // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21. — P. 597–603.

67. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 977–986.

68. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 381–389.

69. *Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al.* // N. Engl. J. Med. 2001. — Vol. 344. — P. 1343–1350.

70. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 837–853.

71. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 854–865.

72. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: KPDS 38 // BMJ. — 1998. — Vol. 317. — P. 703–713.

73. *Valensi P., Sachs R.N., Harfouche B. et al.* // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 339–343.

74. *Vinik A.I., Mehrabyan A.* Diabetic neuropathies // Med. Clin. North. Am. 2004. — Vol. 88. — P. 947–999.

75. *Vinik A.I., Maser R.E., Mitchell B.D., Freeman R.* // Diabetes Care. — 2003. — Vol. 26. — P. 1553–1579; 2003. — Vol. 107. — P. 2926–2931.

76. *Waeber B.* // J. Hypertension. — 2006. — Vol. 24. — Suppl. 3. — S. 19—27.

77. *Wasserman D.H., Zinman B.* // Diabetes Care. — 1994. — Vol. 17. — P. 924–937.

78. *Wilson P., Kannel W.* // In: Hyperglycemia, Diabetes and Vascular Disease / Ruderman N. et al. (eds). — Oxford University Press, 1992. Framingham Heart Study 30-Year Follow-up.

СИНДРОМ ГИПОГЛИКЕМИИ И ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА

(Холодова Е.А.)

Патологическое состояние, обусловленное абсолютным или относительным избытком инсулина, сопровождающееся резким снижением уровня глюкозы в крови и нарушением ее утилизации клетками организма, т.е. гипогликемией.

Этиология и патогенез. Гиперинсулинизм развивается в результате органических либо функциональных причин.

Органические причины гипогликемии:

- аденома, аденоматоз или карцинома (β-клеток);
- гиперплазия β-клеток · опухоли АПУД-системы, продуцирующие инсулин (опухоли тимуса, печени, желудка, надпочечников);
- повреждения поджелудочной железы, сопровождающиеся снижением продукции глюкагона.

Функциональные гипогликемии вызываются приемом пищи, содержащей много легкоусвояемых углеводов (гипогликемия через 2–3 ч в связи с гиперсекрецией инсулина), голодом (при длительных перерывах в еде или голодании), дефицитом контринсулярных гормонов (гипокортицизм, гипопитуитаризм, гипофизарный нанизм), диффузными повреждениями печени (недостаток гликогена). Отмечаются при хронической почечной недостаточности (отсутствие почечной инсулиназы), дефиците ферментов (фосфорилазы, фруктозо-1,6-дифосфатазы, глюкозо-6-фосфатазы, глюкагонсинтетазы), участвующих в метаболизме глюкозы.

Кроме того, причиной гипогликемии бывают ятрогенные факторы. Среди них ведущее место занимают сахароснижающие препа-

раты (инсулин, препараты сульфонилмочевины). Гипогликемии при сахарном диабете могут возникать вследствие передозировки гипогликемизирующих препаратов, при нарушениях режима питания; после интенсивной физической нагрузки, не подкрепленной достаточным количеством пищи, при нарушении инсулининактивирующей функции печени (на фоне диабетического гепатоза), на фоне алкогольной интоксикации, когда ухудшается распад гликогена в печени, при гиперинсулинизме в ранних стадиях сахарного диабета. Из медикаментозных препаратов способны вызывать гипогликемию салицилаты, сульфаниламиды, некоторые антибиотики (окситетрациклин), адреноблокаторы.

В основе патогенеза гипогликемии лежит прежде всего недостаточное поступление глюкозы в клетки головного мозга. Известно, что свободная глюкоза служит основным энергетическим субстратом для центральной нервной системы. Недостаточное снабжение головного мозга глюкозой приводит к развитию гипоксии с последующим прогрессирующим нарушением метаболизма в клетках.

Различные отделы мозга поражаются в определенной последовательности, что и обусловливает характерное изменение симптоматики. В первую очередь от гипогликемии страдают кора головного мозга, мозжечок, а в конечном итоге нарушаются функции продолговатого мозга.

Недостаточность утилизации глюкозы клетками головного мозга сопровождается снижением потребления кислорода даже при достаточной оксигенации крови. Поэтому симптомы гипогликемии аналогичны симптомам кислородной недостаточности.

Вследствие энергетического голодания высокодифференцированных отделов мозга (кора и диэнцефальные структуры) возникают раздражительность, сонливость, апатия, неадекватность речи и поступков. В случае поражения более древних отделов мозга (продолговатый мозг, верхние отделы спинного мозга) развиваются тонико-клонические судороги, гиперкинезы, анизокория, нарушается функция дыхательной и сердечно-сосудистой системы.

Гипогликемия — адекватный стимулятор симпато-адреналовой системы, приводит к повышению в крови содержания катехоламинов (адреналина и норадреналина). Это проявляется характерной вегетативной симптоматикой — слабостью, потливостью, бледностью, тахикардией, чувством голода и тревоги, тремором. В то же время гипогликемия вызывает раздражение гипоталамуса с последующей активацией контринсулярных нейрогормональных систем (кортикотропин, глюкокортикоиды, соматотропин, глюкагон). Повышение

активности контринсулярных систем — компенсаторная реакция организма, направленная на ликвидацию гипогликемии.

Длительное углеводное голодание и гипоксия мозга сопровождаются не только функциональными, но и морфологическими изменениями, вплоть до некроза или отека отдельных участков головного мозга. Избыток катехоламинов при гипогликемии приводит к расширению сосудов мозга и стазу крови в них, что сопровождается нарушением сосудистой проницаемости и способствует развитию отека мозга. Замедление тока крови ведет к повышенному тромбообразованию с последующими осложнениями.

В зависимости от чувствительности ЦНС к недостатку глюкозы гипогликемические состояния возникают у одних больных при снижении глюкозы до 2,2 ммоль/л, а у других — до 1,1 ммоль/л и ниже. У больных сахарным диабетом гипогликемические состояния могут развиться при быстром снижении гликемии с очень высокого уровня (например, с 20 ммоль/л и более) до нормогликемии.

В клинической практике принята следующая классификация гипогликемических состояний.

I. Гипогликемия натощак

А. С повышением уровня инсулина в крови:

- органический гиперинсулинизм (инсулинома, гиперплазия (β-клеток и т.д.);
- экстрапанкреатические опухоли, секретирующие инсулиноподобные вещества;
- транзиторный гиперинсулинизм у детей, рожденных от матерей, больных сахарным диабетом;
- аутоиммунная гипогликемия;
- эритробластоз плода.

Б. Без повышения инсулина крови:

- врожденные энзимопатии;
- недостаточность контринсулярных гормонов;
- диффузные заболевания печени;
- хроническая почечная недостаточность;
- паранеопластические реакции.

II. Реактивная гипогликемия

А. С повышением уровня инсулина крови:

- гипогликемия, стимулируемая глюкозой; состояние после хирургических вмешательств на желудке; вегетативная

дистония; начальные проявления сахарного диабета 2-го типа;
- лейцинстимулируемая гипогликемия.

Б. Без повышения инсулина крови:
- галактоземия;
- врожденная интолерантность к фруктозе;
- недостаточность фруктозо-1,6-дифосфатазы.

III. Гипогликемия ятрогенной природы
- гипогликемия, вызванная введением инсулина или оральных гипогликемизирующих препаратов;
- этаноловая гипогликемия;
- гипогликемия вследствие приема салицилатов, сульфаниламидов, адреноблокаторов, антибиотиков (окситетрациклин).

Клиническая картина. В развитии гипогликемической комы различаются 5 стадий.

I — корковая, характеризуется появлением чувства голода, раздражительностью, головной болью, изменением настроения. В этой стадии поведение больных адекватно, но, к сожалению, не все ощущают наступление гипогликемии. При объективном обследовании отмечаются тахикардия, влажность кожных покровов.

II — подкорково-диэнцефальная, проявляется вегетативными реакциями и неадекватным поведением. Клиническая симптоматика характеризуется профузной потливостью, саливацией, тремором, диплопией, манерностью (агрессивность или веселье, попытки добыть пищу).

III — гипогликемии, обусловлена вовлечением в патологический процесс среднего мозга и характеризуется резким повышением мышечного тонуса, развитием тонико-клонических судорог, напоминающих эпилептический припадок. При объективном обследовании определяются симптом Бабинского, расширение зрачков, влажность кожных покровов, тахикардия, артериальная гипертензия.

IV — собственно кома, обусловлена вовлечением в патологический процесс верхних отделов продолговатого мозга. Клиническая симптоматика сопровождается полной потерей сознания.

При объективном осмотре отмечается повышение сухожильных и периостальных рефлексов, тонус глазных яблок нормальный или повышен, зрачки расширены. Кожные покровы влажные, дыхание обычное, тоны сердца усилены, пульс учащен, артериальное давление нормальное или незначительно повышено.

V — обусловлена вовлечением в патологический процесс нижних отделов продолговатого мозга и нарастающим гипергидрозом. Клинически отмечается прогрессирование коматозного состояния: наблюдается арефлексия, снижается тонус мышц, прекращается потоотделение, нарушается сердечный ритм, снижается артериальное давление, возможно нарушение дыхания центрального генеза.

Опасное осложнение гипогликемии — отек мозга, который проявляется менингеальными симптомами, рвотой, гипертермией, нарушением дыхания и сердечной деятельности.

Тяжесть и частота приступов гипогликемии определяются причиной гиперинсулинизма. Наиболее частые и тяжелые приступы развиваются при инсулиномах, β-клеточном аденоматозе поджелудочной железы и других органических причинах гиперинсулинизма.

Функциональные гипогликемии протекают относительно легко, на первый план в клинических проявлениях выступают симптомы основного заболевания (ферментопатии и т.д.). Проявления ятрогенного гиперинсулинизма разнообразны — от легких гипогликемических реакций при приеме β-адреноблокаторов, сульфаниламидов до глубоких гипогликемических ком при применении препаратов инсулина или сульфонилмочевины. При развитии гипогликемии в результате лечения пролонгированными препаратами инсулина или препаратами сульфонилмочевины следует помнить о возможности рецидивирования гипогликемии в течение времени действия сахароснижающего эффекта препарата.

Осложнения гипогликемических реакций подразделяются на ранние и поздние. Ранние последствия, развивающиеся в ближайшие часы после гипогликемической реакции, могут проявляться в виде острых нарушений мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, гемипарезов, гемиплегий, афазии, амнезии. Отдаленные последствия гипогликемических состояний развиваются через несколько дней или недель после купирования приступа. Они проявляются развитием постгипогликемической энцефалопатии, нарушением памяти, речи, поведенческих реакций, паркинсонизмом, эпилепсией.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагностические критерии: характерная быстро нарастающая симптоматика (слабость, потливость, чувство голода, неадекватное поведение больного, тонико-клонические судороги); развитие приступов натощак или после физической нагрузки; снижение уровня глюкозы крови до 3,0 ммоль/л и менее; возрастание уровня ИРИ и С-пептида крови; положительная реакция на внутривенное введение глюкозы; для подтверждения гиперинсулинизма могут быть использованы функциональные пробы:

- проба с голоданием в течение 24–36 ч (при органических причинах гиперинсулинизма в первые 18–20 ч развивается приступ гипогликемии, сопровождающийся повышением уровня ИРИ и С-пептида крови);
- проба с внутривенным введением 200 мг/кг лейцина или подкожным введением 1 мг глюкагона (позволяет выявить снижение уровня глюкозы на 40–50% от исходного и резкое возрастание ИРИ и С-пептида при органических причинах гиперинсулинизма).

Для топической диагностики причины гипогликемии используются ультразвуковая сонография, компьютерная томография, ангиография. Для верификации энзимопатий могут быть использованы методики, определяющие активность различных ферментов.

Дифференциальная диагностика проводится с:

- сахарным диабетом 2-го типа (в начальной стадии заболевания). Общие признаки: чувство голода, слабость, усиление ощущения голода натощак и после физической нагрузки. Отличие: при сахарном диабете отмечается чередование низких и высоких уровней гликемии в течение суток;
- ятрогенной гипогликемией, искусственно вызываемой введением инсулина. Общие признаки: быстро нарастающая симптоматика, соответствующая состоянию гипогликемии, снижению уровня глюкозы до 2,0 ммоль/л и меньше. Отличие: следы инъекций на коже, низкое или нормальное содержание С-пептида при высоком уровне общего ИРИ;
- органическим поражением центральной нервной системы. Общие признаки: слабость, судорожный синдром, признаки нарушения мозгового кровообращения, нарушение памяти и речи. Отличие: при органическом поражении центральной нервной системы отмечается нормальное содержание ИРИ и С-пептида в крови. Отсутствие зависимости приступа от физической нагрузки и голодания (рис. 5.1).

Лечение. Купирование I стадии гипогликемического состояния проводится приемом углеводистой пищи. Во II стадии гипогликемии применяются легкоусвояемые углеводы (сладкий чай, компот, варенье, конфеты), которые позволяют предупредить прогрессирование гипогликемического состояния. Весьма эффективно внутримышечное введение глюкагона. Для купирования III стадии гипогликемии внутривенно струйно вводится 40% раствор глюкозы в количестве, необходимом для ликвидации приступа, но в любом случае не более 100 мл.

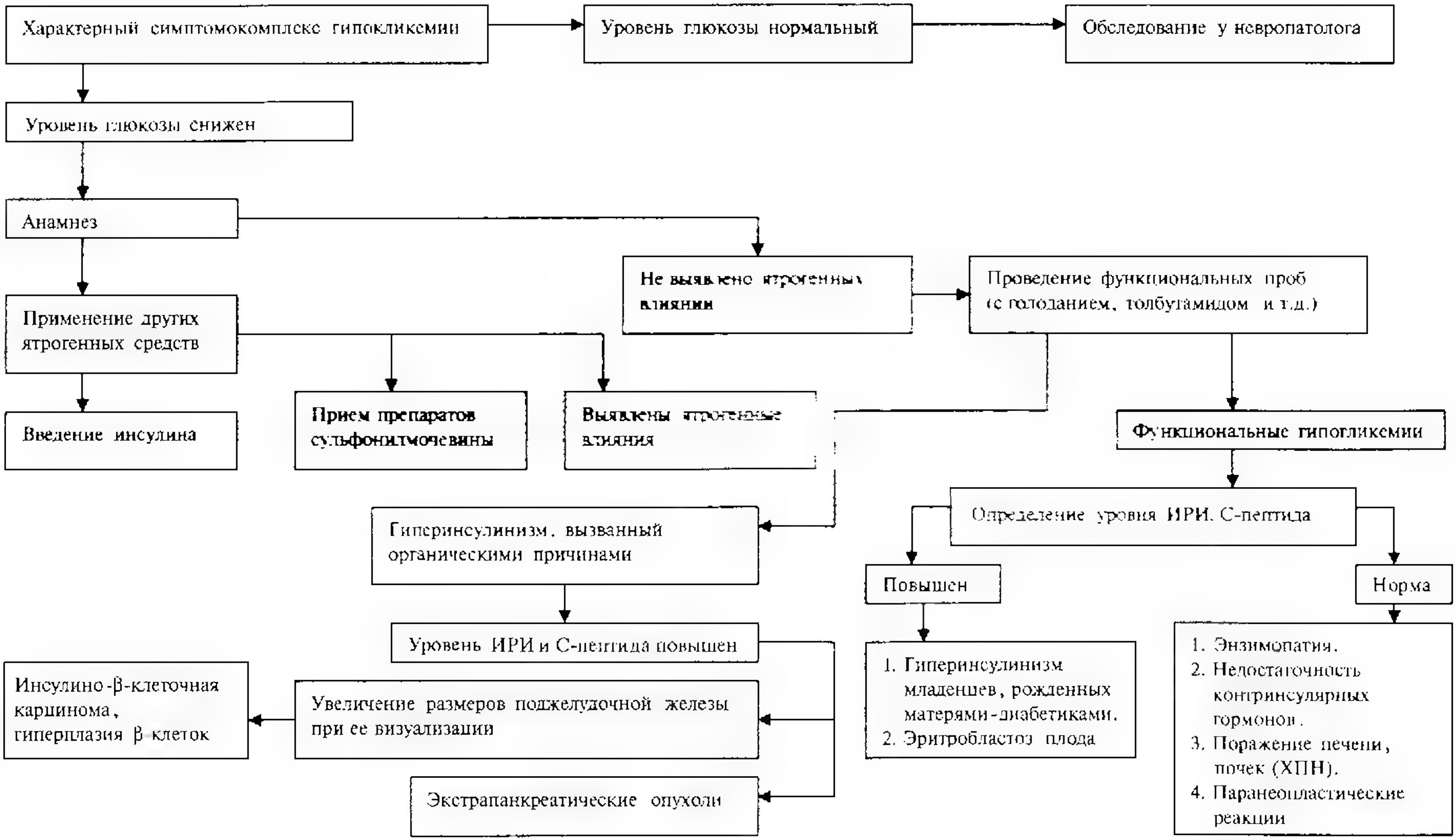


Рис. 5.1. Алгоритм диагностики гиперинсулинизма

Лечение IV и V стадии (гипогликемическая кома) начинают со струйного введения 80–100 мл 40% раствора глюкозы, затем переходят на капельную инфузию 300—500 мл 5% раствора глюкозы. При отсутствии эффекта или затруднении венепункции подкожно вводят 1—0,5 мл 1% раствора адреналина или 1—2 мг глюкагона. При выраженных судорогах, психоэмоциональном возбуждении вводятся транквилизаторы.

Если в результате проведенных мероприятий сознание не восстанавливается, назначаются глюкокортикоиды (гидрокортизон 150—200 мг). Если больной не приходит в сознание, начинают внутривенную комплексную инфузию 5% раствора глюкозы с препаратами калия, кокарбоксилазой, реополиглюкином, внутримышечно вводят 3—5 мг 5% раствора аскорбиновой кислоты, назначают оксигенотерапию. Для профилактики отека головного мозга применяются осмотические диуретики (маннитол, сернокислая магнезия). Для улучшения метаболизма в клетках мозга используются глутаминовая кислота, кавинтон, стугерон, церебролизин.

Патогенетическое лечение определяется этиологией гипогликемии. При гиперинсулинизме органической природы метод выбора — хирургическое лечение (энуклеация аденомы или резекция поджелудочной железы, удаление инсулинпродуцирующих опухолей внепанкреатического происхождения). При невозможности хирургического лечения могут быть использованы диазоксид 150—450 мг/сут или стрептозотоцин 0,6—1 г на 1 м^2 поверхности тела.

Применяются также блокаторы кальцисвых каналов, хлор-промазин, доксорубицин, α-аспарагиназа.

В лечении функциональной гипогликемии важное место принадлежит диетотерапии, в которой нредусматриваются умеренное ограничение рафинированных углеводов, дробное питание 6—8 р/сут и увеличение количества «медленных» углеводов.

Медикаментозная терапия функциональной гипогликемии включает лечение основного заболевания:

- при гипогликемиях, возникших после хирургических вмешательств на желудке и кишечнике, используются холинолитические препараты;
- у новорожденных детей, рожденных матерями, больными сахарным диабетом, используется внутривенное введение фруктозы (2 г/кг массы тела) сразу после рождения;
- при энзимопатиях — пролонгированные препараты глюкагона, глюкокортикоиды, ферменты.

Литература

1. *Балаболкин М.И. Диабетология.* — М.: Медицина, 2000. — 672 с.

2. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Сахарный диабет: Руководство для врачей. — М.: Универсум Паблишинг, 2003. — 455 с.

3. *Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г.* Основы эндокринологии. — М.: Медицина, 2000. — 504 с.

4. Сахарный диабет у детей и подростков / Под ред. И.И. Дедова. — М.: Универсум Паблишинг, 2002. - 391 с.

5. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 2004. - 452 с.

6. Эндокринология / Пер. с англ.; Под. ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.

7. Внутренние болезни. В 10 кн. Кн. 9 / Пер. с англ.; Под ред. Е. Браунвальда. — М.: Медицина, 1997. — 464 с.

8. *Gorden P., Hendricks C.M., Kahn C.R. et al.* / N. Engl. J. Med. — 1981. —Vol. 305. — P. 1452–1455.

9. *Rizza R.A., Haymond M.W., Verdonk C.A. et al.* / Diabetes. — 1981. — Vol. 30. — P. 377–381.

10. *Turner H.E., Wass J.A.H.* Handbook of Endocrinology and Diabetes. — Oxford University Press, 2002. 1005 p.

ОЖИРЕНИЕ

(Шутова В.И., Холодова Е.А.)

Ожирение — хроническое многофакторное, гетерогенное заболевание, характеризующееся прогрессирующим нарушением обмена веществ с избыточным накоплением жировой ткани в организме (у мужчин не менее 20%, у женщин более 25% от общей массы тела).

Эпидемиология. Ожирение относится к распространенным нарушениям обмена веществ. Это серьезная социальная проблема, особенно в экономически развитых странах.

В мире около 1,7 млрд человек имеют избыточную массу тела или ожирение (ВОЗ, 2003). В настоящее время в большинстве стран Европы ожирение (ИМТ ⩾ 30 кг/м^2) имеют более 20% населения, в США — 25%. В США прямые и косвенные затраты на лечение ожирения составляют примерно 10% государственного бюджета, выделяемого на здравоохранение. Избыточную массу тела (ИМТ 25–29 кг/м^2) в индустриально развитых странах, кроме Японии и Китая, имеют около половины населения. Во многих странах заболеваемость ожирением увеличивается быстрыми темпами. Согласно расчетам экспертов ВОЗ, уже в 2000 г. число больных ожирением в мире составило 300 млн человек. К сожалению, эта цифра продолжает расти, отмечается быстрый рост ожирения и среди детей. По прогнозу, к 2025 г. в мире ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин.

С 1997 г. ВОЗ рассматривает ожирение как «глобальную эпидемию», охватившую миллионы людей. Во многих странах мира разрабатываются национальные стратегические программы, направленные на профилактику и лечение ожирения. К этой проблеме привлекается

внимание не только медицинских, но и государственных и общественных структур.

В Республике Беларусь число населения с избыточной массой тела составляет 58%. Социальная значимость проблемы ожирения определяется угрозой инвалидизации пациентов трудоспособного возраста и снижением общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний. К ним можно отнести: сахарный диабет типа 2, артериальную гипертензию, дислипидемию, атеросклероз и ассоциированные с ним заболевания, синдром ночного апноэ, гиперурикемию, подагру, дисфункцию репродуктивной системы, желчнокаменную болезнь, заболевания опорно-двигательного аппарата, некоторые онкологические заболевания (у женщин — рак эндометрия, шейки матки, яичников, молочных желез, у мужчин — рак предстательной железы; рак прямой кишки у лиц обоего пола), варикозное расширение вен нижних конечностей, геморрой. При этом известно, что снижение массы тела приводит к уменьшению риска развития некоторых из перечисленных заболеваний и особенно сердечно-сосудистых расстройств, существенно влияющих на качество и продолжительность жизни. Недавние исследования показали, что снижение массы тела только на 9 кг приводит к снижению всех причин смертности на 25%, смертность от раковых заболеваний снижается на 40–50%, от диабета — на 30–40%.

Этиология и патогенез. Ожирение, подобно большинству хронических заболеваний, гетерогенное заболевание. Оно в первую очередь связано с расстройством контроля аппетита и стабилизации массы тела.

Выделяют генетические, демографические (возраст, пол, этническая принадлежность), социально-экономические (образование, профессия, семейное положение), психологические и поведенческие (питание, физическая активность, алкоголь, курение, стрессы) факторы развития ожирения. Роль наследственной предрасположенности также не вызывает сомнений: статистические данные свидетельствуют о том, что ожирение у детей, чьи родители не имеют избыточного веса, развивается примерно в 14% случаев, а у детей, у которых оба родителя имеют ожирение, — в 80% случаев. Причем ожирение не обязательно возникает с детства, вероятность его развития сохраняется на протяжении всей жизни.

Определены гены, отвечающие за развитие ожирения. Установлены различные локусы хромосом, которые несут генетическую информацию, связанную с развитием ожирения; их изучение даст более тонкое понимание этой сложной проблемы. Вместе с тем важное место в развитии ожирения занимают средовые факторы.

Для возникновения ожирения установлено значение возрастных, половых, профессиональных факторов, некоторых физиологических состояний организма, сопровождающихся гормональными особенностями (беременность, лактация, климакс). Установлено, что ожирение чаще развивается после 40 лет, преимущественно у женщин.

Низкая физическая активность или отсутствие адекватной физической нагрузки, создавая в организме избыток энергии, существенно влияют на увеличение массы тела.

У большинства больных ожирение — результат особенностей пищевого поведения, и лишь у 5–10% избыточная масса тела определяется только генетическими факторами.

Важная составляющая механизмов патогенеза ожирения — сама жировая ткань, которая обладает эндо-, ауто- и паракринной функциями. Вещества, вырабатываемые жировой тканью, обладают биологическим действием и существенно влияют на активность метаболических процессов в тканях и различных системах организма либо непосредственно, либо опосредованно через нейроэндокринную систему, взаимодействуя с гормонами гипоталамо-гипофизарной оси, надпочечников, щитовидной железы, половых желез, а также с инсулином.

Жировая ткань вырабатывает биологически активные вещества: лептин, фактор некроза опухолей (ФНО-α), свободные жирные кислоты, комплемент D (*adipsin*), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), трансформирующий ростовой фактор B, ангиотензиноген, нейропептид Y (NPY). В жировой ткани происходит преобразование стероидов в эстрогены путем ароматизации. Она содержит важные регуляторы липопротеинового метаболизма: липопротеиновую липазу (ЛПЛ), гормоночувствительную липазу (ГЧЛ), протеин, переносящий эфиры холестерина. При этом ФНО-α нарушает взаимодействие инсулина с рецепторами, а также влияет на внутриклеточные переносчики глюкозы (GLUT-4) как в адипоцитах, так и в мышечной ткани.

Предполагается, что в жировых клетках лептин оказывает аутокринное действие и тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы.

Лептин также рассматривается как интегратор нейроэндокринных функций.

Ожирение сопровождается гиперлептинемией, проявляющейся, как полагают, вследствие резистентности к действию лептина. NPY приводит к увеличению потребления пищи, богатой углеводами, снижению термогенеза и гиперинсулинемии.

В механизмах развития ожирения велико также значение активности липопротеиновой липазы адипоцитов. Особенности адренергичес-

кой иннервации адипоцитов, в частности состояние β_1- и α_2-адренергических рецепторов клеточных мембран, могут оказывать влияние на скорость липолиза и липогенеза и, в конечном итоге, в определенной степени регулировать количество депонированных триацилглицеролов в адипоците.

Жировая ткань висцеральной области обладает высокой метаболической активностью, в ней происходят процессы как липогенеза, так и липолиза.

Среди множества гормонов, участвующих в регуляции липолиза в жировой ткани, особенно висцеральной, ведущую роль играют катехоламины и инсулин: катехоламины — через взаимодействие с α- и β-адренорецепторами, инсулин — через специфические рецепторы.

Адипоциты висцеральной жировой ткани имеют высокую плотность β-адренорецепторов, особенно β_1-типа, и относительно низкую плотность α-адренорецепторов и рецепторов к инсулину.

Таким образом, имеются сложные механизмы связи жировой ткани и нейроэндокринных центров регуляции. Нарушение синтеза или метаболизма нейротрансмиттеров могут приводить к эндокринным сдвигам, которые в свою очередь запускают механизмы развития ожирения со специфическим отложением жира.

Изучается роль PPAR-γ-рецепторов, связанных с обменом глюкозы и жира.

Энергетический дисбаланс, проявляющийся несоответствием между количеством калорий, поступающих с пищей, и энергетическими затратами организма — один из основных патогенетических механизмов, приводящий к развитию заболевания. Одновременно имеют место хроническая гипокинезия, нарушение структуры питания с высоким потреблением энергоемких продуктов (кондитерские, мучные изделия, животные жиры), недостаточное потребление белков, свежих овощей и фруктов, растительных масел, нарушение режима питания, еда всухомятку, быстрый прием пищи, обильная еда в вечерние часы. При этом нарушается межуточный обмен веществ: преобладают процессы синтеза, накопления жира в тканях. Это обусловлено изменением активности липолитических ферментов.

Модель баланса питания (МБП) — регулируемая (управляемая) система, состоящая из 4 основных компонентов:

1) контролер (мозг);
2) управляемая система, состоящая из приема пищи, переваривания, всасывания, накопления и метаболизма питательных веществ;

3) сигналы обратной связи (афферентные), которые сообщают мозгу о состоянии управляемой системы;
4) отводящие (эфферентные) механизмы, которые моделируют введение продукта и расход энергии.

Количество жира, белка и углеводов в теле человека можно выразить в эквивалентах энергии. Для взрослого человека со средней массой тела (для мужчин 70 кг и женщин — 56 кг) энергия, запасенная в жире, составляет 150 тыс. килокалорий (ккал), в белке — примерно в 6 раз меньше (24 тыс. ккал). В сравнении с этим количество энергии углеводов в жировой ткани незначительно, примерно 1000 ккал.

В зависимости от возраста, пола, роста и физической активности индивидуума, пищевые продукты при сбалансированной диете обеспечивают суточный эквивалент энергии 1500—3500 ккал. Эта энергия должна быть заключена в определенном количестве жиров, белков и углеводов.

Установлено, что существует постоянный баланс углеводов, зависящий от съеденного их количества. Это значит, что если баланс положительный, т.е. если в течение суток больше углеводов съедено, чем окислено, то меньшее количество углеводов употребляется на следующий день, и наоборот. Регулируется этот процесс у здорового человека гормонально-ферментативными субстратами.

Для баланса жиров такой зависимости не отмечено. В связи с чем избыточное употребление жира вызывает накопление жировой массы в организме.

Существуют 2 основных пути усвоения продуктов. Первый путь — всасывание питательных веществ через кишечник посредством облегченного или активного транспорта глюкозы, аминокислот, а также коротких цепей жирных кислот. Эти вещества поступают через портальную систему в печень, они могут быть использованы для работы или поступить в запас. Кроме того, небольшие количества энергии выводятся с мочой в виде мочевой кислоты, конечных продуктов метаболизма аминокислот и нуклеиновых кислот.

Другой путь всасывания — через лимфу, где происходит транспорт триацилглицеролов (ТГ), включенных в клетках кишечника в состав хиломикронов. Хиломикроны поступают в венозное кровообращение, затем с помощью фермента липопротеинлипазы (ЛПЛ) происходит гидролиз триацилглицерола. Жирные кислоты, высвобожденные ЛПЛ, поступают в жировую клетку, где происходит эстерификация с глицерином, чтобы образовать снова триацилглицерол, специфичный для данного индивидуума.

Активность ЛПЛ и поступление глюкозы в жировую клетку, чтобы синтезировать глицерол 3-фосфат, требуют присутствия инсулина.

Гидролиз запасенного триацилглицерола активизируется через рецепторы действием различных гормонов (катехоламины, глюкагон, тироксин, АКТГ, СТГ).

На усиление или угнетение гидролиза триацилглицеролов влияют различные, как эндогенные, так и внешние воздействия (табл. 6.1).

Таблица 6.1

Факторы регуляции гидролиза триацилглицеролов

Факторы	Характер действия	Механизм действия
Катехоламины, глюкагон, тироксин, гормон роста, АКТГ	↑	Активация аденилатциклазы
Глюкокортикоиды	↑	Активация синтеза протеинкиназы
Инсулин	↓	Активация фосфодиэстеразы (усиление гидролиза цАМФ), снижение активности аденилциклазы
Простагландины, никотиновая кислота	↓	Снижение активности аденилциклазы
Стресс, физическая нагрузка, голодание, охлаждение	↑	Повышение секреции катехоламинов и снижение секреции инсулина

Для поддержания стабильной массы тела организм должен утилизировать (окислить) то количество продуктов, которое потребляет. Так как для окисления жира требуется большее количество кислорода, чем для окисления углеводов, то отношение выделенного CO_2 к потребленному O_2 можно использовать, чтобы оценить уровень метаболизма жиров и углеводов. Соответствующее соотношение количества жиров к количеству углеводов в диете названо пищевым коэффициентом (FQ). В случае когда FQ падает, т.е. когда потребляется больше жира, чем углеводов, организм может отреагировать 2 механизмами. Первый — уменьшить окисление углеводов, что повлечет усиление окисления жиров. Второй — расширить жировое депо, чтобы пополнить количество жира до момента его расхода.

Расход энергии можно разделить на 3 важные составляющие. Первая — основной обмен, который непосредственно зависит от массы тела (без жира), наследственной предрасположенности к ожирению, уровня тиреоидных и половых гормонов, соматотропного гормона, инсулина и катехоламинов. Вторая — теплопродукция, отражающая

повышение выделения тепла вследствие увеличения потребления кислорода после приема пищи, воздействия холода, стресса, влияния некоторых лекарственных веществ, а также степени ожирения. С увеличением степени ожирения идет уменьшение теплопродукции. Третья составляющая расхода энергии — физические нагрузки (длительность и интенсивность).

Установлено, что характер питания не всегда влияет на развитие ожирения. При патологии эндокринных желез ожирение чаще развивается независимо от состава пищи, состоит ли диета в основном из углеводов (овощи, фрукты), белка (животный или растительный) или жиров.

Согласно современным представлениям, при всех формах ожирения имеются нарушения центральных механизмов регуляции, изменяющие поведенческие реакции, особенно пищевое поведение, и обусловливающие нейрогормональные сдвиги в организме. В гипоталамусе, главным образом в области паравентрикулярных ядер и латеральной перифорникальной области, происходит интеграция множества импульсов, поступающих из коры головного мозга, подкорковых образований, по симпатической и парасимпатической нервной системе, гормональных и метаболических. Нарушение любого звена этого регуляторного механизма может привести к изменениям потребления пищи, отложению и мобилизации жира и в конечном итоге к развитию ожирения.

Регуляция аппетита осуществляется многими гормональными факторами — инсулин, тиреоидные гормоны, адреналин. Некоторые пептиды, например, производное меланоцитостимулирующего гормона (дезацетил-MSH), увеличивают потребность в пище.

Получен и выделен длительно действующий, подавляющий аппетит дипептид-цикло (гис-Про), дериват тиролиберина. Дипептид имеет значение в патогенезе уменьшения массы тела при нервной анорексии. Существует корреляция между концентрацией этого вещества в крови и массой тела.

Симпатическая нервная система принимает участие в передаче сигналов насыщения через β_3-адренергические рецепторы коричневой жировой ткани. Коричневая жировая ткань получила свое название из-за бурой окраски, обусловленной высоким содержанием окислительного пигмента цитохрома. Это важное место адаптивного и индуцированного диетой термогенеза.

Изменение секреции инсулина — одно из ведущих звеньев патогенеза ожирения. У лиц с ожирением наблюдается гиперинсулинемия. Одновременно с высоким содержанием инсулина в крови показатели гликемии не только не снижены, а нормальны или зачастую повышены,

что связано со снижением эффективности действия эндогенного инсулина на уровне клетки и развитием инсулинорезистентности. У больных с длительно существующим ожирением увеличивается частота развития сахарного диабета типа 2. Инсулинорезистентность приводит к развитию нарушений углеводного обмена и сопровождается высоким риском развития атеросклероза. Если же происходит манифестация сахарного диабета типа 2 у больных с абдоминальным ожирением, то суммарный риск развития сердечно сосудистых заболеваний значительно возрастает.

Гипоталамо-гипофизарно-половая система. При ожирении часто наблюдаются нарушения менструальной и репродуктивной функции у женщин и половой — у мужчин. Это связано с изменением как центральных регулирующих механизмов, так и метаболизма половых стероидов в жировой ткани.

Ожирение влияет и на сроки появления *menarche*, и на дальнейшее становление менструальной функции. Масса жировой ткани в организме имеет большое значение для появления и нормальной циклической деятельности яичников. Согласно гипотезе Frisch—Rovelle, *menarche* наступает тогда, когда вес тела достигает так называемой критической массы, которая в среднем составляет 48 кг (жировая ткань — 22%). Так как полные девочки растут быстрее и «критическую» массу набирают в более раннем периоде, менструации у них обычно начинаются раньше. Однако менструальный цикл зачастую долго не устанавливается и в дальнейшем нередко носит нерегулярный характер.

Ожирение обусловливает большую частоту бесплодия, вероятность развития поликистозных яичников и более раннее наступление менопаузы.

Большое значение в развитии половых расстройств при ожирении имеет периферический метаболизм эстрогенов и андрогенов и их связывание с белками плазмы. Отмечается изменение коэффициента «андрогены/эстрогены» в сторону его уменьшения. Предполагается существование регионарной чувствительности адипоцитов к стероидам, преобладание андрогенов сочетается с увеличением адипоцитов преимущественно в верхней половине туловища. У части женщин с ожирением наблюдается неадекватная продукция прогестерона в лютеиновую фазу цикла, что может стать причиной снижения фертильности. Кроме того, возможно развитие синдрома поликистозных яичников (вторичный склерокистоз яичников) с клиническими признаками гиперандрогении.

У мужчин с избыточной массой тела усилено периферическое превращение тестостерона в эстрадиол и андростендиона в эстрон, нередко способствующее развитию гинекомастии. В некоторых слу-

чаях наблюдается снижение секреции лютропина и соответственно тестостерона с умеренно выраженными клиническими симптомами гипогонадотропного гипогонадизма.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система. У больных с высокой степенью ожирения нередко выявляются нарушения суточного ритма секреции кортикотропина и кортизола.

Реакция кортикотропина и кортизола на инсулиновую гипогликемию у большинства больных снижена. Для больных с ожирением, возникшим в детском возрасте, характерно нарушение механизмов обратной связи.

У большого числа больных (особенно с высокой степенью ожирения) увеличена скорость продукции кортизола, ускорен его метаболизм и соответственно повышена экскреция 17-оксикортикостероидов с мочой. Повышение скорости метаболического клиренса кортизола приводит к уменьшению его содержания в плазме и через механизм обратной связи стимулируется секреция АКТГ. В свою очередь повышение скорости секреции АКТГ ведет к увеличению продукции кортизола, и таким образом его уровень в плазме поддерживается в нормальных пределах. Повышение секреции кортикотропина обусловливает активацию продукции андрогенов надпочечниками.

Гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система. Тиреоидные гормоны имеют большое значение в регуляции жирового обмена. Известно, что в начальных стадиях заболевания секреция тиротропина, базальная и стимулированная тиролиберином, остается в пределах нормы. И лишь при морбидном ожирении у ряда больных отмечается снижение реакции тиротропина на тиролиберин.

Как правило, у большинства больных с избыточной массой тела не наблюдается изменений в содержании общих и свободных фракций тиреоидных гормонов.

У лиц с ожирением может отмечаться изменение чувствительности периферических тканей к тиреоидным гормонам вследствие уменьшения рецепторных мест. В некоторых случаях имеют место нарушения связывания T_4 тиреоксинсвязывающим глобулином, усиление конверсии T_4, приводящие к снижению содержания тироксина и соответственно повышению уровня трийодтиронина в тканях для сохранения эутиреоидного состояния. Однако при прогрессировании ожирения может развиться субклинический гипотиреоз или клиническая стадия гипотиреоза, сопровождающаяся типичной симптоматикой.

Классификация. В клинической практике выделяются различные типы ожирения в зависимости от этиологического фактора, анатомических особенностей распределения жира и степени увеличения ИМТ.

Этиопатогенетическая классификация ожирения
(Дедов И.И. и др., 2000)

Первичное ожирение

1. Алиментарно-конституциональное (экзогенно-конституциональное):
   1.1. Гиноидное (нижний тип, ягодично-бедренное).
   1.2. Андроидное (верхний тип, абдоминальное, висцеральное):
      1.2.1. с отдельными компонентами метаболического синдрома;
      1.2.2. с развернутой симптоматикой метаболического синдрома.
   1.3. С выраженными нарушениями пищевого поведения:
      1.3.1. синдром ночной еды;
      1.3.2. сезонные аффективные колебания;
      1.3.3. с гиперфагической реакцией на стресс.
   1.4. С синдромом Никлика.
   1.5. С вторичным поликистозом яичников.
   1.6. С синдромом апноэ во сне.
   1.7. При пубертатно-юношеском диспитуитаризме.
   1.8. Смешанное.

Симптоматическое (вторичное) ожирение

1. С установленным генетическим дефектом:
   1.1. В составе известных генетических синдромов с полиорганным поражением.
   1.2. Генетические дефекты вовлеченных в регуляцию жирового обмена структур.
2. Церебральное (адипозогенитальная дистрофия, болезнь Бабинского—Фрелиха):
   2.1. Опухоли головного мозга, других церебральных структур.
   2.2. Диссеминация системных поражений, инфекционные заболевания.
   2.3. Гормонально-неактивные опухоли гипофиза, синдром «пустого» турецкого седла, синдром «псевдоопухоли».
   2.4. На фоне психических заболеваний.
3. Эндокринное:
   3.1. Гипотиреоидное.
   3.2. Гипоовариальное.
   3.3. При заболеваниях гипоталамо-гипофизарной системы.
   3.4. При заболеваниях надпочечников.

Классификация ВОЗ (1997) отражает не только выраженность ожирения (по ИМТ), но и указывает на степень риска развития ассоциированных заболеваний (табл. 6.2).

Таблица 6.2

Классификация ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997)

Масса тела	ИМТ, кг/м²	Риск сопутствующих заболеваний
Нормальная масса тела (нет ожирения)	18,5–24,9	Обычный
Избыточная масса тела (предожирение)	25,0–29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0–39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	> 40,0	Чрезвычайно высокий

Первичное ожирение, как правило, носит семейный характер, развивается при несбалансированном питании и недостаточной физической активности.

Эндокринное ожирение — это симптом первичной патологии эндокринных желез (гиперкортицизм, гипотиреоз, гипогонадизм, инсулинома).

При всех формах ожирения, независимо от этиологии, имеются различной степени выраженности гипоталамические нарушения, первичные или развивающиеся в процессе заболевания.

Установлена зависимость между характером распределения жировой ткани и развитием метаболических осложнений. В частности, андроидный тип ожирения чаще, чем другие, сочетается с нарушенной толерантностью к глюкозе или с диабетом, гипертонией, гиперлипидемией, гиперандрогенией у женщин.

Именно характер распределения жировой ткани в организме определяет риск развития сопутствующих ожирению метаболических осложнений, что необходимо принимать во внимание при обследовании пациентов с ожирением, оценивая степень риска, не только по ИМТ, но и по особенностям распределения жировой ткани.

В основе анатомической классификации ожирения лежит принцип оценки морфологических особенностей жировой ткани. Ее увеличение в организме может происходить за счет увеличения как размеров адипоцитов, так и их числа, либо того и другого одновременно. Гипертрофический тип ожирения развивается за счет увеличения размеров

жировых клеток без существенного увеличения их общего количества и чаще возникает в зрелом возрасте. Гиперпластический тип — за счет увеличения числа жировых клеток. Ожирение, развивающееся с детского возраста, имеет гиперпластический или смешанный тип. Уменьшение количества жировой ткани у тучных людей сопровождается изменением только размеров жировых клеток, число же их остается практически постоянным, даже в условиях резкого похудания. Этим объясняется резистентность к уменьшению массы тела при гиперпластическом и смешанном типах ожирения.

Клиническая картина. Жалобы больных с ожирением разнообразны и зависят от его выраженности, длительности и тяжести сопутствующих заболеваний. При первичном ожирении I–II степени больные, как правило, жалоб не предъявляют. При более выраженных степенях могут беспокоить слабость, повышенная утомляемость, снижение работоспособности, головные боли, нарушение сна, одышка при физической нагрузке, сердцебиение, боли в области сердца, отеки нижних конечностей, боли в суставах и позвоночнике, обусловленные повышенной нагрузкой на опорно-двигательный аппарат. Часто встречаются жалобы, характерные для заболеваний желудочно-кишечного тракта: изжога, тошнота, горечь во рту, боли в области правого подреберья, запоры.

Церебральный тип ожирения сопровождается жалобами, связанными с повышенным внутричерепным давлением (головные боли, нарушение зрения), а также вызванными психическими и неврологическими нарушениями (смена настроений, сонливость, жажда, повышенный аппетит, особенно во второй половине дня, чувство голода ночью).

При выраженном ожирении независимо от этиологии возникают расстройства со стороны половых желез. У женщин могут отмечаться нарушения менструальной функции, чаще в виде опсоменореи или вторичной аменореи, реже — по типу менометрорагии, а также первичное или вторичное бесплодие, гирсутизм различной степени выраженности, жирная себорея, иногда алопеция. У мужчин — снижение потенции, гинекомастия, уменьшение волосяного покрова на лице и теле.

При клиническом осмотре отмечаются избыточное развитие подкожножировой клетчатки и особенности ее распределения в зависимости от типа ожирения. Со стороны кожных покровов выявляются трофические нарушения кожи, розовые полосы растяжения — стрии на бедрах, животе, плечах, в подмышечных впадинах, гиперпигментация шеи, локтей, мест трения, выпадение волос, при выраженном ожирении — лимфостаз нижних конечностей.

В появлении полос растяжения имеют значение механический фактор растяжения кожи и трофический — нарушение белкового обмена (снижение образования коллагена). Снижение эластичности кожи и мышечного тонуса приводит к появлению грыжевых выпячиваний, расхождению прямых мышц живота.

У больных ожирением часто появляется склонность к вторичным воспалительным процессам (фолликулиты, фурункулез, микозные поражения кожи и ее придатков, экземы).

У больных ожирением часто имеется патология гепатобилиарной системы — нарушения функции печени, ее жировая инфильтрация, холестаз, холангиты, желчнокаменная болезнь. Эти изменения связаны с расстройством холестеринового обмена, изменением физико-химических свойств желчи, затруднением желчевыделения.

Избыточная масса тела — важный фактор развития ишемической болезни сердца. Сердечно-сосудистые поражения у больных с ожирением встречаются в виде системного атеросклероза, недостаточности венозного кровообращения, особенно в области нижних конечностей, миокардиодистрофии, артериальной гипертензии и недостаточности кровообращения. Этому способствуют высокое стояние диафрагмы, жировые отложения в средостении, частое повышение артериального давления, изменение коагулирующих и фибринолитических свойств крови, нарушения липидного обмена. Обильная васкуляризация жировой ткани приводит к повышенному потреблению кислорода, что требует компенсаторного увеличения минутного объема сердца, возрастает частота сердечных сокращений в покое и при нагрузке. Эти изменения часто становятся причиной снижения резервных возможностей миокарда и сопровождаются стойкой гипоксией. Клинически такие изменения проявляются повышенной утомляемостью, сердцебиением, одышкой, болями в области сердца. При перкуссии отмечается увеличение относительной сердечной тупости, аускультативно определяется приглушенность сердечных тонов, систолический шум.

В развитии синдрома артериальной гипертензии принимают участие конституциональные особенности, увеличение периферического сопротивления, снижение эластичности аорты и крупных артерий, секреция кортизола, альдостерона, адреналина. Венозное давление, как правило, повышается незначительно из-за замедленного оттока крови из крупных вен и правой половины сердца, что создает условия для формирования варикозного расширения вен.

У больных с выраженной степенью ожирения тяжелым осложнением становится развитие гиповентиляционного синдрома (пик-

викский синдром). Синдром Пиквика характеризуется гиповентиляцией, нарушением чувствительности дыхательного центра к гипоксии, гиперкапнией в сочетании с патологией ритма дыхания, частыми и длительными периодами апноэ, легочной гипертензией, сердечно-легочной недостаточностью, поражением ЦНС в виде нарушения сна, компенсируемого дневной сонливостью, депрессией, головными болями. Эти нарушения, в конечном счете, приводят к формированию *легочного сердца.*

Ожирение часто сопровождается поражением опорно-двигательного аппарата. Существует прямая корреляция между уровнем мочевых кислот и массой тела. Вероятность возникновения подагры резко возрастает, когда относительная масса тела увеличивается более чем на 130% выше нормы. Кроме того, увеличение веса усиливает механическую нагрузку на суставы (особенно коленные).

При эндокринных формах ожирения ведущей в клинической картине становится симптоматика, обусловленная поражением соответствующих желез внутренней секреции (гипотиреоз, гипогонадизм, гиперкортицизм).

Особое место в проблеме избыточной массы тела и ожирения занимает СД типа 2. Известна тесная корреляция между ИМТ и риском развития «пандемии» XXI в. -- сахарного диабета. Патогенетическая основа этой взаимозависимости -- гормональная функция жировой ткани и формирование синдрома инсулинорезистентности.

В настоящее время доказано, что при ожирении адипоциты вырабатывают гормонально-активные вещества, которые существенно влияют на метаболические процессы в организме и способствуют развитию нарушений углеводного обмена. К таким гормонам относятся в первую очередь лептин и резистин. Вместе с тем другие гормонально-активные факторы (цитокины, фактор роста, фактор некроза опухоли и интерлейкин-6) также участвуют в процессах метаболизма углеводов, создавая предпосылки для гипергликемии.

На определенном этапе, в ответ на повышение уровня глюкозы крови следует увеличение секреции инсулина (фаза гиперинсулинемии), сопровождающееся клинически чувством острого голода или развитием симптоматики гипогликемических реакций. Одновременно на клеточном уровне вследствие комплексного воздействия гормонов адипоцита формируется синдром инсулинорезистентности, в значительной степени определяющий развитие стойкой гипергликемии и характер течения сахарного СД 2.

В клинической картине сахарного диабета, развившегося на фоне ожирения, обычно преобладают признаки сердечно-сосудистых рас-

стройств, которые определяют качество жизни и являются главными причинами смертности.

Характерная особенность клинического течения СД типа 2 заключается в отсутствии специфических симптомов, таких как жажда, полиурия, что может быть причиной поздней диагностики, если не проводится контроль гликемии в популяциях с факторами риска. Вместе с тем клиническая симптоматика поражения сердца и сосудов прогрессирует достаточно интенсивно вследствие повреждающего действия глюкозо- и липотоксичности на эндотелий сосудов, нарушения гемодинамики на фоне артериальной гипертензии, нейропатических расстройств (периферическая и автономная нейропатия), хронической гипоксии, активации атеросклеротических процессов, особенно в сосудах сердца, головного мозга и нижних конечностей.

Важно помнить, что наряду с атеросклеротическими изменениями сосудов, при СД типа 2 развитие и прогрессирование микроангиопатии происходит значительно интенсивней, чем у пациентов СД типа 1, что обуславливает наличие признаков нефропатии и ретинопатии уже в первые годы после установления диагноза, а нередко и к моменту диагностики сахарного диабета.

Поражение сосудов микроциркуляторного русла оказывают отрицательное влияние на течение и исходы заболеваний, обусловленных атеросклерозом.

Диагностика. Основной признак ожирения — избыточное накопление жировой ткани в организме (табл. 6.3). В клинической практике для диагностики заболевания используются данные антропометрических измерений, включающие определение роста, массы тела, окружностей бедер и талии, толщины кожных складок в области плеча, бедра, около лопаток. В настоящее время входят в практику количественные способы определения содержания жировой массы: гидростатическое взвешивание, метод измерения биоэлектрического сопротивления, с помощью КТ- или МР-томографии.

Таблица 6.3

Степень ожирения в зависимости от содержания жира (%) в теле

Содержание жира в теле	Мужчины	Женщины
Низкое	6–10	14–18
Нормальное	11–17	19–22
Избыточное	18–20	23–30
Ожирение	> 20	> 30

Кроме процентного содержания жира в организме важно оценивать его распределение на теле. Для этих целей существует показатель отношения окружности талии (измеряется в положении стоя между нижним краем грудной клетки и гребнем подвздошной кости) к окружности бедер (в самом широком месте на уровне большого вертела) (ОТ/ОБ).

Для мужчин этот коэффициент должен быть < 0,95, для женщин < 0,85. Величина ОТ/ОБ для мужчин > 1,0 и женщин > 0,85 свидетельствует об абдоминальном типе ожирения.

Показателем клинического риска развития метаболических осложнений ожирения служит также величина окружности талии. Имеется тесная корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной окружности талии (табл. 6.4).

Таблица 6.4

Окружность талии и риск развития метаболических осложнений (ВОЗ, 1997)

Повышенный	Высокий
Мужчины ≥ 94 см	Мужчины ≥ 102 см
Женщины ≥ 80 см	Женщины ≥ 88 см

Выявлено, что ОТ, равный 100 см, косвенно свидетельствует о таком объеме висцеральной жировой ткани, при котором, как правило, развиваются метаболические нарушения и значительно возрастает риск развития СД типа 2.

Измерение ОТ при обследовании больных с ожирением позволяет легко выделить пациентов с высоким риском развития СД типа 2 и ассоциированных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

Определение толщины кожных складок на туловище и конечностях при помощи клипера используется для характеристики особенностей распределения подкожно-жировой клетчатки.

На рентгенограммах черепа у больных ожирением могут выявляться гиперостоз лобной кости и свода черепа, в области позвоночника — явления остеохондроза и спондилеза.

При ультрасонографическом обследовании женщин довольно часто определяется двустороннее увеличение и поликистоз яичников. Измерение ректальной температуры указывает на монофазность кривой. Гормональные исследования подтверждают ановуляцию и позволяют судить о степени нарушения фертильности.

Обязательный тест в процессе диагностики ожирения – определение характеристики углеводного обмена методом исследования глюкозы натощак и постпрандиально. При наличии факторов риска СД проводится глюкозотолерантный тест и определяется уровень ИРИ и С-пептида. Для характеристики обмена липидов исследуется уровень холестерина, триацилглицерола и липопротеидов. Дополнительные диагностические методы исследования проводятся в зависимости от индивидуальных показаний.

Дифференциальная диагностика между алиментарно-конституциональной и другими формами ожирения проводится на основании жалоб больных, данных анамнеза, результатов клинического осмотра и дополнительных обследований.

Ожирение наблюдается при следующих генетических синдромах: Лоренса—Муна—Барде—Бидля, Морганьи—Стюарда—Мореля, Прадера—Вилли, Клейне—Левина, Альстрема—Хальгрена, Эдвардса, Барракера—Симонса.

Общие признаки: избыточная масса тела, повышенный аппетит, быстрая утомляемость, нарушения сна, артралгии, склонность к артериальной гипертензии. Отличия: при перечисленных генетических синдромах избыточная масса тела сочетается с другими нейрообменно-эндокринными проявлениями, неврологическими расстройствами, нарушениями роста, физического развития, гипогонадизмом, психовегетативными и симпатоадреналовыми реакциями. Пациенты с генетическими синдромами и ожирением нуждаются в генетическом тестировании.

Ожирение и гипоталамический синдром пубертатного периода. Общие признаки: избыточная масса тела, повышенный аппетит, склонность к артериальной гипертензии. Отличия: диспластический тип ожирения, угревая сыпь, розовые стрии в области живота, бедер, плеч, умеренное повышение уровня кортикотропина крови, увеличение уровня экскреции 17-оксикортикостероидов с мочой.

Гипоталамический синдром пубертатного периода необходимо дифференцировать и с синдромом гиперкортицизма. Общие признаки: диспластический тип ожирения, артериальная гипертензия, стрии в области подкожной клетчатки. Отличия: быстрое прогрессирование с развитием остеопороза, сахарного диабета, уменьшением мышечной массы; стойкая артериальная гипертензия, патологические переломы костей, нарушение суточного ритма секреции кортизола на фоне стойкой гиперкортизолемии, гипокалиемия, полицитемия, лейкоцитоз, лимфоцитопения, характерные для гиперкортицизма. Центральный

генез (кортикотропинома) или наличие кортикостеромы надпочечников уточняется путем топических методов диагностики (МРТ, КТ гипофиза, КТ и эхосонография надпочечников). При необходимости диагноз уточняется и с помощью функциональных фармакологических проб (с дексаметазоном, люлиберином).

Нормальный суточный ритм секреции кортизола, положительная реакция на введение малых доз дексаметазона позволяют отвергнуть диагноз гиперкортицизма.

Стратегия лечения. Цель лечения на первом этапе — постепенное уменьшение массы тела с обязательным контролем факторов риска. Второй этап лечения заключается в мероприятиях по стабилизации массы тела, профилактике или адекватному контролю осложнений, улучшении качества жизни больных.

Основные методы лечения ожирения:

- сбалансированное низкокалорийное питание в сочетании с адекватной физической нагрузкой и физиотерапией;
- медикаментозная терапия анорексигенными средствами и гиполипидемическими препаратами;
- при отсутствии эффекта применяются методы хирургического лечения.

В настоящее время доказана эффективность методики умеренного поэтапного снижения массы тела с учетом динамики показателя ИМТ и наличия сопутствующих заболеваний. Доказано, что снижение массы тела на 10–15% от исходной сопровождается улучшением качества жизни. Перед назначением лечения проводятся скрининг и диагностическое обследование с целью определения индивидуальных особенностей пациента: семейные и национальные традиции, физическая активность, особенности пищевого поведения, характер трудового режима, профессиональные условия. Оцениваются антропометрические данные: вес, рост, ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, АД. Проведение дополнительных обследований осуществляется по специальным показаниям.

Лечение может быть успешным лишь в том случае, когда определена мотивация пациента к проведению комплекса мероприятий, направленных на снижение массы тела. Временными противопоказаниями для начала активной терапии являются беременность, лактация, некомпенсированные соматические и психические заболевания.

Для каждого больного важно обосновать реальные задачи лечебных мероприятий: снижение массы тела для уменьшения риска развития сопутствующих заболеваний, контроль над достигнутой массой тела, улучшение качества жизни при снижении массы тела.

Принципы лечения определяются в зависимости от ИМТ и сопутствующих факторов риска:

- ИМТ 25,0–29,9 (без факторов риска) сбалансированное гипокалорийное питание, увеличение физической активности, достижение нормальной массы тела;
- ИМТ 25,0–29,9 (с наличием факторов риска) гипокалорийное питание, адекватная физическая активность, воздействие на факторы риска, нормализация ИМТ;
- ИМТ 30,0–34,9 (без факторов риска) — снижение массы тела более чем на 15% от исходной; медикаментозная терапия по индивидуальным показаниям;
- ИМТ 30,0–34,9 (с наличием факторов риска) — снижение массы тела на 10–15% от исходной, комбинированное лечение: низкокалорийное питание, физическая активность и медикаментозная терапия;
- ИМТ 35,0–39,9 (с высоким риском развития сопутствующих заболеваний) — низкокалорийное питание, адекватная физическая активность, комплексная медикаментозная и медикаментозная терапия, снижение массы тела более чем на 10% от исходной. При неэффективности консервативных методов — хирургическое лечение по индивидуальным показаниям;
- ИМТ 35,0–39,9 (с сопутствующими заболеваниями) — комплексная терапия с учетом характера и степени выраженности сопутствующих заболеваний, снижение массы тела до оптимальных величин для обеспечения качества жизни;
- ИМТ > 40,0 — комплекс лечебных мероприятий по восстановлению функциональных и метаболических расстройств, при отсутствии эффекта — хирургическое лечение.

На всех стадиях в основе лечения лежит *рациональное низкокалорийное питание* (от 1000 до 1800 ккал/с) с учетом индивидуальных особенностей пищевого рациона, образа жизни пациента, возраста, пола, экономических возможностей. При этом суточная калорийность пищи должна быть ниже энергетических затрат. Низкокалорийная диета предполагает ограничение приема углеводов в виде олигосахаридов, сладостей, снижение потребления жиров животного происхождения и соли, включение в рацион пищевых волокон, частое дробное питание (5–6 раз в день). Одновременно можно назначать разгрузочные дни (1 раз в неделю) — кефирные, яблочные, творожные, рыбные, овощные. Как свидетельствует медицинская практика, редуцированные диеты, содержащие 500–800 ккал, с рез-

ким ограничением углеводов, повышенным содержанием белка или жира не имеют преимущества перед сбалансированной низкокалорийной диетой.

Полное голодание с употреблением минеральных вод признается недостаточно обоснованным в связи с доказанным отсутствием эффекта и опасностью развития осложнений (кетоацидоз, диспептические расстройства, коллапсы, срывы сердечного ритма, развития ишемии миокарда).

Доказано, что у людей, склонных к ожирению, избыточный жир накапливается легче, а окисляется труднее, чем у лиц с нормальной массой тела. Ограничение содержания жиров менее 30% от суточной калорийности рациона приводит к активации обмена жиров и возрастанию расхода энергии. Это указывает на то, что снижение содержания жиров в пище способствует нормализации обменных процессов. Наилучшую возможность для уменьшения массы тела у таких больных дает низкокалорийная диета с ограничением жира.

Для длительного поддержания достигнутого результата низкожировая диета должна стать частью образа жизни лиц, склонных к ожирению. Вместе с тем следует избегать резкого снижения суточной калорийности рациона (600 ккал/с) и рекомендовать подобное ограничение только для разгрузочных дней.

Включение в питание большого количества продуктов, богатых сложными углеводами и растительными волокнами, помогает справиться с голодом и облегчает соблюдение диеты.

Содержание белка в рационе для похудания определяется исходя из физиологических потребностей, возраста, рода занятий.

Количество углеводов должно составлять не менее 55–60% суточной калорийности. Важно ограничить потребление рафинированных сахаров, продуктов, богатых простыми углеводами (дыня, виноград, бананы, финики), исключить вкусовые приправы и экстрактивные вещества. Обязательно включение растительных жиров (табл. 6.5).

Таблица 6.5

Набор продуктов (в граммах) для низкокалорийных диет

Набор продуктов	1800 ккал	1200 ккал	800 ккал
Молоко или простокваша	300–400	200–300	200
Мясо тощее	150–200	150–200	100
Рыба	100	100	100

Набор продуктов	1800 ккал	1200 ккал	800 ккал
Творог	100–200	100	100
Яйца	1 шт.	1 шт.	1 шт.
Масло сливочное	20	15	10
Масло растительное	25	15	10
Сметана	15–20	10 –15	10
Капуста свежая	300–400	200–250	150 200
Морковь, помидоры, огурцы и другие овощи	300–400	200–300	150 200
Яблоки	200	200	100
Картофель	200	200	100
Хлеб ржаной	100–150	—	—

При соблюдении низкокалорийной диеты потеря массы тела происходит в 2 фазы: I фаза — быстрой потери (обусловленной катаболизмом гликогена, белка и экскрецией жидкости); II фаза — медленной потери (за счет катаболизма жира).

Физическая активность. Непременное условие эффективного лечения ожирения — физические упражнения с целью повышения основного обмена за счет усиления мобилизации и метаболизма жира, сохранения и даже усиления синтеза белка в скелетной мускулатуре при одновременном замедлении его разрушения, усиления эффективности действия инсулина.

Физические упражнения должны быть регулярными, достаточно интенсивными и соответствовать индивидуальным особенностям организма (возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний). В начале лечения интенсивность и характер физической нагрузки согласуются с инструктором по ЛФК, по мере адаптации пациенты выполняют их самостоятельно.

На начальных этапах эффективность лечения может быть достигнута, если пациент выполняет нагрузку умеренной интенсивности в течение 30 мин в день (непрерывно или за несколько раз), не менее 5 раз в неделю. Наиболее эффективны для снижения массы тела бег, плавание, езда на велосипеде, занятия аэробикой, катание на лыжах, коньках, теннис. К физической активности относятся и подъем по лестнице, ходьба быстрым шагом, работа в саду. Главное, чтобы пациент испытал достаточное напряжение в работе сердца и органов дыхания. Необходимо поднять частоту сердечных сокращений к индивидуальной целевой зоне. Целевая зона равна 50–75% от максимальной частоты сердечных сокращений (табл. 6.6).

Таблица 6.6

Возрастные нормы максимального пульса и целевой зоны

Возраст	Целевая зона пульса (50–75%), уд/мин	Возрастной максимум пульса (100%), уд/мин
20–30 лет	98–146	195
31–40 лет	93–138	185
41–50 лет	88–131	175
51–60 лет	83–123	165
Более 61 года	78–116	155

Если частота сердечных сокращений ниже целевой зоны, значит, величина нагрузки недостаточна, если превышает — нагрузку необходимо уменьшить, чтобы избежать осложнений, вызванных переутомлением. В первые дни занятий необходимо стремиться к более низкому уровню целевой зоны (50%). По мере вхождения в лучшую физическую форму целевая зона возрастает до 75%.

Самый доступный и эффективный вид физической нагрузки — ходьба. Начинают ходьбу с 15 -30 мин в день, постепенно увеличивая продолжительность до 60—120 мин. Прогулка должна делиться на 3 части: 1/3 — спокойный темп, 1/3 — интенсивная ходьба, 1/3 — снова более медленный темп. Для прогулок важно подобрать удобную обувь и одежду. Самое главное, чтобы прогулки были регулярными и как можно более продолжительными.

Медикаментозные методы лечения ожирения могут быть эффективны только на фоне диетического режима и физической активности. При этих условиях медикаментозная терапия способствует более интенсивному снижению массы тела и поддержанию ее на достигнутом уровне. Медикаментозная терапия не рекомендуется детям, беременным женщинам, а также в период лактации.

Показания к проведению медикаментозной терапии:

- ИМТ > 30, если снижение массы тела за 3 месяца немедикаментозного лечения менее 10%;
- ИМТ > 27 при абдоминальном ожирении и верифицированных сопутствующих заболеваниях, если снижение массы тела за 3 месяца немедикаментозного лечения менее 7%;
- при нарастании веса после снижения массы тела, при показаниях к интенсивному снижению массы тела, на фоне прекращения курения, при сезонных депрессивных расстройствах, длительных стрессах, сопровождающихся повышением аппетита.

По механизму действия препараты для лечения ожирения можно разделить на 3 группы:

1) препараты, способствующие снижению потребления пищи: фентермин, мазиндол (теронак), фенфлурамин (минифаж), сибутрамин (меридиа), флуоксетин (прозак), фенилпропаноламин (тримекс);
2) препараты, способствующие увеличению расхода энергии: термогенные симпатомиметики, кофеин, сибутрамин (меридиа);
3) препараты, уменьшающие всасывание питательных веществ: орлистат (ксеникал), акарбоза (глюкобай), метформин (глюкофаж).

Тиреоидные гормоны показаны больным, имеющим признаки гипотиреоза. В остальных случаях вопрос о назначении тиреоидных препаратов решается индивидуально в зависимости от возраста и сопутствующих заболеваний. С учетом возможного снижения уровня T_3 у больных на фоне низкокалорийной диеты назначение тиреоидных гормонов можно считать в ряде случаев обоснованным, однако важно подобрать дозу, эффективную для снижения массы тела и не вызывающих побочных эффектов.

При абдоминальном ожирении с синдромом инсулинорезистентности на фоне гипокалорийного питания целесообразно назначение метформина в качестве превентивного патогенетического средства: сначала по 500 мг перед сном однократно в течение недели для адаптации к препарату, затем по 500 мг утром и вечером после еды (до 2–2,5 г/с).

Препараты группы метформина повышают утилизацию глюкозы периферическими тканями, понижают глюконеогенез, вызывают слабый анорексигенный эффект, улучшают липидный спектр крови. Однако эти препараты не назначаются при наличии гипоксических состояний любой этиологии, злоупотреблении алкоголем, а также при выраженных нарушениях функции печени и почек.

При адекватном применении в течение короткого периода времени (3 месяца) лечение приводит к существенному улучшению показателей липидного обмена, уменьшению секреции инсулина при нарушенной толерантности к глюкозе и нормализации показателей углеводного обмена.

Сибутрамин (меридиа) —селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина в синапсах ЦНС, усиливает и пролонгирует чувство насыщения, уменьшая потребление пищи, снимает пищевую зависимость, нормализует пищевое поведение, позволяет лечить ожирение с депрессивными нарушениями, булемией, стимули-

рует симпатическую нервную систему, способствуя повышению расхода энергии. Сибутрамин повышает основной обмен на 100 ккал/с и стимулирует термогенез.

Лечение начинают с 10 мг 1 раз утром, если за 4 недели приема 10 мг потеря массы тела составила менее 2 кг, дозу увеличивают до 15 мг. Если за 4 недели приема 15 мг потеря массы тела составила менее 2 кг, препарат отменяется. Препарат отменяется, если за 3 месяца лечения масса тела снизилась менее чем на 5%. Во время приема препарата необходим мониторинг АД, ЧСС каждые 2 недели в первые 3 месяца, затем ежеквартально. Лечение сибутрамином проводится в течение года непрерывно.

Орлистат (ксеникал) — специфический, длительно действующий ингибитор желудочно-кишечных липаз, препятствует расщеплению и всасыванию около 30% жиров пищи, уменьшает количество СЖК и моноглицеридов в просвете кишечника, снижая растворимость и всасывание холестерина. Относится к препаратам периферического действия, оказывает эффект в пределах желудочно-кишечного тракта. Если в суточном рационе содержится более 30% жиров, то на фоне применения орлистата возможны побочные явления в виде жидкого стула, учащенной дефекации, маслянистых выделений из заднего прохода, которые исчезают после уменьшения потребления жиров.

Оптимальная доза — 360 мг/сут. Препарат назначается по 120 мг 3 раза в день во время еды или в течение 1 ч после еды.

Противопоказано применение орлистата больным с синдромом мальабсорбции и при наличии гиперчувствительности к препарату.

Для лечения ожирения в некоторых случаях возможно применение препаратов, снижающих всасывание углеводов и других ингредиентов пищи: акарбоза, полифепан (энтеросорбент) 0,5–1,0г/кг/с, гуарем, липобай, а также препаратов-сенситайзеров: глитазоны, тиазолидиндионы.

Римонобант блокирует эндоканнабиноидные рецепторы в гипоталамических центрах голода, акумбическом ядре и на поверхности адипоцитив. Доза — 5–20 мг/сут. При клиническом испытании препарата за год лечения вес в среднем снизился на 6,6 кг (RIO-Europa) и уменьшился объем талии на 8,5 см (RIO-North America), достоверно снизился уровень ТГ и ЛПНП в плазме (RIO-Lipid), при прекращении курения не отмечено прибавки в весе (STRATUS-US).

Для больных с выраженной дислипидемией, не корригируемой диетотерапией, возможно применение гиполипидемических препаратов (группы статинов или фибратов). При артериальной гипертен-

зии назначают комбинированную гипотензивную терапию. Больным с абдоминальным ожирением и нарушением гликемии натощак при выборе гипотензивных препаратов необходимо учитывать их влияние на показатели липидного и углеводного обмена.

При назначении медикаментозной терапии ожирения необходимо учитывать требования FDA к препаратам для лечения:

- открытый механизм действия;
- преходящие слабые побочные эффекты;
- хорошая переносимость и безопасность;
- положительное действие на нарушение метаболизма при ожирении.

Хирургическое лечение применяется при выраженном ожирении, когда использование других методов оказалось безуспешным. Существует несколько вариантов хирургического лечения: применение внутрижелудочковых баллонов, бариатрическая хирургия (шунтирующие операции, рестриктивные операции, вертикальная гастропластика, бандажирование желудка, желудочное шунтирование, билиопанкреатическое шунтирование, методика установки желудочных пейсмекеров) и пластическая эстетическая хирургия (липосакция, дерматолипэктомии).

В среднем пациенты могут терять более 50% избыточной массы в течение последующих 12–18 месяцев. Все пациенты, получившие хирургическое лечение, должны выполнять программу по снижению массы тела и осуществлять мониторинг у специалиста в течение первых 2 лет не реже 1 раза в квартал, а затем ежегодно.

Принципы реабилитации пациентов с ожирением. Программа по снижению массы тела может считаться эффективной, если регистрируются следующие показатели в процессе мониторинга:

- на этапе снижения массы тела — уменьшение ее на 5–10 кг в течение 6 месяцев;
- на этапе поддержания массы тела — сохранение достигнутого веса в течение последующих 3 лет наблюдения;
- устойчивое уменьшение окружности талии не менее чем на 4 см.

При лечении сопутствующих заболеваний следует добиться следующих показателей: АД ⩽ 135/85 мм рт. ст.; общий холестерин ⩽ 5,2 ммоль/л; глюкоза крови натощак < 5,6 ммоль/л. Важным условием эффективной реабилитации пациентов служит мониторинг основных параметров антропометрических данных (динамика массы тела, ИМТ, ОТ, ОБ/ОТ), контроль АД, липидов и глюкозы крови с обязательным ведением дневника самоконтроля.

Ниже приведены количественные стандарты оценки результатов лечения ожирения (ВОЗ):

- менее 5% от исходной массы тела — недостаточный эффект;
- 5–10% — удовлетворительный;
- более 10% — хороший.

В настоящее время, согласно критериям доказательной медицины, ведение больных, основанное на физиологических принципах низкокалорийной диеты с ограничением жира и достаточным содержанием белков и углеводов, при адекватной физической нагрузке, дополнительной медикаментозной терапии (по показаниям), дает наилучший долговременный положительный результат.

Первичную профилактику ожирения необходимо проводить при генетической и семейной предрасположенности, при предрасположенности к развитию заболеваний, сопутствующих ожирению (СД 2-го типа, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), при наличии факторов риска метаболического синдрома, при ИМТ > 25 кг/м^2, особенно у женщин.

Необходимо помнить о критических периодах риска формирования экзогенно-конституционального ожирения:

- период внутриутробного развития (III триместр), когда масса жировой ткани плода увеличивается в 10–15 раз;
- период раннего детства, особенно первые 2 года жизни, когда превалируют процессы гиперплазии адипоцитов над гипертрофией;
- период полового созревания, когда повышена гипоталамо-гипофизарная регуляция гормонального гомеостаза.

Во всех случаях основой первичной профилактики ожирения является здоровый образ жизни, включающий:

- рациональное сбалансированное питание;
- систематические занятия физкультурой, постоянная физическая активность;
- исключение курения, злоупотребления алкогольными напитками.

Рекомендации ВОЗ по профилактике ожирения включают ведение дневника здорового образа жизни для людей с факторами риска. В дневнике рекомендуется фиксировать динамику изменения основных показателей (АД, ИМТ, ОТ, уровень глюкозы и холестерина крови), повседневную физическую активность, характер питания. Ведение дневника дисциплинирует и способствует модификации образа жизни с целью предупреждения ожирения.

Литература

1. *Балаболкин М.И.* Эндокринология. — М.: Универсум Паблишинг, 1998. — С. 438–470.

2. *Бутрова С.А.* Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // РМЖ. — 2001. — № 2. — С. 56–60.

3. *Бутрова С.А.* // Лечащий врач. — 1999. — № 7. — С. 32–36.

4. *Бутрова С.А.* // Лечащий врач. — 2000. — № 6. — С. 11–15.

5. *Демидова Т.Ю., Аметов А.С.* // Лечащий врач. — 2002. — № 5. — С. 28–31.

6. *Иванов Г.Г., Балуев Э.П., Петухов А.Б. и др.* Биоимпедансный метод определения состава тела // Вестник РУДН. — 2000. — № 3. — С. 66–73.

7. *Лебедев Л.В., Седлецкий Ю.Н.* Хирургическое лечение ожирения и гиперлипидемии. — Л.: Медицина, 1987.

8. Нейроэндокринология: Клинические очерки / Под ред. Е.И. Маровой. — Ярославль: ДИА-пресс, 1999.

9. *Николаев Д.В., Кротов В.П., Носков В.Б., Уткин М.М.* Спектр применения методик биоимпедансного анализа и новые возможности их использования в интенсивной терапии // Труды 7-й научно-практической конференции «Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы», Москва, Главный клинический госпиталь МВД России, 23 марта 2005 г. — М., 2005. — С. 301–309.

10. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — М.: МИА, 2006. — 452 с.

11. *Полуэктов М.Г., Мельниченко Г.А.* Расстройства дыхания во время сна у больных сахарным диабетом // Проблемы эндокринологии. — 1999. — № 45 (3). — С. 11–14.

12. *Холодова Е.А.* Справочник по клинической эндокринологии. — Минск: Беларусь, 2004.

13. *Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О.* Метаболический синдром. — М., 2004. — С. 23–36.

14. 12th European Congress on Obesity. Helsinki, Finland, 29 May — 1 June, 2003. — Vol. 27. — Suppl. 1.

15. *Alberti K.Y., Alberti P., Zimmer I.* // Lancet. — 2005. — Vol. 365. — P. 1415–1428.

16. *Balsiger B.M., Murr M.M., Poggio J.L., Surr M.G.* // Med. Clin. North. Am. — 2000. — Vol. 84. — P. 477–512.

17. *Bray G.A., Blackburn G.L., Ferguson J.M. et al.* // Obesity Research. Mar. — 1999. — Vol. 7. — № 2. — P. 189–198.

18. *Bray G.A.* Contemporary diagnosis and management of obesity. MD. — 1998. — 657 p.

19. *Clark M.M. et al.* // Obes. Res. — 1995. — Vol. 3. — P. 63–66.

20. *Clement K., Vaisse C., Lahlou N. et al.* // Nature. — 26 March 1998. — Vol. 396. — P. 398–401.

21. Clinical Guideline of the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. National Institutes of Health, 1998.

22. *Heitmann B.L., Erikson H., Ellsinger B-M. et al.* // Int. J. Obes. — 2000. — Vol. 24. — P. 33–37.

23. *Hess D.S., Hess D.W.* Biliopancreatic diversion with a duodenal switch // Obes. Surg. — 1998. Vol. 8. № 3. — P. 267–282.

24. *Kawai K., Sugimoto K., Nakashima K. et al.* // Pros. Natl. Acad. Sci USA. — 2000. — Vol. 97. № 20. P. 11044–11049.

25. *Kyle U.G., Genton L., Karsegard L. et al.* Single prediction equation for bioelectrical impedance analysis in adults aged 20–90 years // Nutrition. — 2001. — Vol. 17. № 3. P. 248–253.

26. *Lean M.E., Hans T.S., Seidell J.C.* // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 853–6.

27. *Mustajoki P. & Pekkarinen T.* // Obesity reviews. — 2001. — Vol. 2. — № 1. — P. 61–72.

28. *Nikolaev D., Smirnov A., Tsvetkov A., Pokhis K.* Polysegmental bioimpedance method for adiposity investigation // J. Med. Res. — 2003. — Vol. 28. — № 5. — P. 334.

29. *Nonogaki K., Fuller G.M., Fuentes N.L. et al.* // Endocrinology. — 1995. — Vol. 136. — P. 2143–2149.

30. *Stephan Rossner et al.* // Obesity research. — 2000. — Vol. 8. — № 1. — P. 49–61.

31. *Suzuki N., Yano T., Nakazawa N. et al.* // Maturitas. — 1995. — Vol. 22. — P. 9–12.

32. Who Obesity: prevention and managing the global epidemic. Report of a WHO consultcetion // Tech Rep. — 2000. — I-xii: 894.

СИНДРОМЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЭНДОКРИННОЙ НЕОПЛАЗИИ

(Данилова Л.И.)

7.1. Общие положения

Синдромы множественной эндокринной неоплазии (МЭН) — генетически наследуемые пролиферативные заболевания нескольких эндокринных желез, обусловленные неоплазией специфических популяций клеток, принадлежащих к диффузной нейроэндокринной системе, в некоторых случаях и других типов клеток — нейронов, адипоцитов, адренокортикальных, тиреоидных фолликулярных клеток.

Классификация МЭН-синдромов

Д-р Вермер (Wermer) в 1954 г., обнаружив у нескольких больных сочетание гиперплазии паращитовидных желез, опухолей гипофиза и опухолей из островковых клеток поджелудочной железы, предложил называть эту патологию синдромом множественного эндокринного аденоматоза (современное название — МЭН 1-го типа). Несколько позже, в 1959 г., Джон Сиппл (J.H. Sipple) описал синдром, включающий медуллярный рак ЩЖ и феохромоцитому. Сегодня данный синдром принято называть МЭН-2А. Затем R.N. Schimke описал разновидность этого синдрома, проявляющуюся множественными невромами и другими пролиферативными нарушениями (МЭН типа 2В). Синдром МЭН-2В, или синдром невром слизистых оболочек, был выделен в качестве самостоятельной нозологической единицы в 1975 г.

Регистрируют как спорадические, так и семейные случаи множественных эндокринных неоплазий. Некоторые наследственные

синдромы, традиционно считавшиеся самостоятельными заболеваниями, могут быть компонентами МЭН-синдромов, например синдром Золлингера—Эллисона.

Этиология и патогенез

Все синдромы МЭН наследуются аутосомно-доминантно, характеризуются высокой пенетрантностью. Часть регистрируемых случаев МЭН возникает спорадически, что обусловлено вновь появившейся мутацией в герминативных или соматических клетках.

Риск заболевания: у ребенка, один из родителей которого имеет спорадический МЭН-синдром, достигает 50%, а при семейном анамнезе МЭН — более 75%.

На настоящий момент верифицированы основные мутации, лежащие в основе известных типов МЭН-синдромов (мутации MEN-1 гена и RET-гена). Уточнив характер мутаций в каждом конкретном случае, можно оценить индивидуальный и семейный риск МЭН-синдромов, время клинического дебюта и вероятный спектр патологии, возможные ростовые и метастатические характеристики опухолей.

Неоплазии, характерные для МЭН-синдромов, происходят в одних случаях из клеток диффузной нейроэндокринной системы, в других — из иных типов клеток, таких как нейроны, адипоциты, адренокортикальные и тиреоидные фолликулярные клетки. В патологический процесс при множественных эндокринных неоплазиях вовлекаются гипофиз, паращитовидные железы, щитовидная железа, поджелудочная железа, надпочечники, желудочно-кишечный тракт, нервная система, легкие, тимус и жировая ткань. Полагают, что патогенетически МЭН-синдромы родственны эктопическим нейроэндокринным синдромам.

7.2. Синдром МЭН 1-го типа

Характеризуется вовлечением в патологический процесс паращитовидных желез, аденогипофиза, клеток поджелудочной железы, реже — надпочечников, ЩЖ, половых желез. Могут наблюдаться карциноидные опухоли, липомы. Гиперпаратиреоз регистрируется у 95% больных, аденома гипофиза — у 30%; функционально активные опухоли поджелудочной железы — у 40%. Историческое название МЭН-1 — синдром Вермера/Wermer, по имени автора, впервые его описавшего в 1954 г.

Идентифицирован ген, ответственный за развитие МЭН-1, который локализован на хромосоме 11q13. На настоящий момент описано большое число герминативных и соматических мутаций MEN-1 гена.

По структуре и ультраструктуре эндокринные опухоли у больных МЭН-1 в целом не отличаются от своих спорадических аналогов, хотя в большинстве случаев характеризуются следующими особенностями:

- мультифокальностью;
- билатеральностью при парных органах;
- наличием предшествующей стадии в виде гиперплазии эндокринных клеток.

Стартовый момент патогенеза — диффузная гиперпластическая пролиферация вовлеченной в процесс эндокринной ткани, включающая парный орган; с мультифокальным ростом в виде солидных структур, сливающихся в ряды или кластеры. Следующий шаг — образование множественных микро- и макронодулярных очагов.

Верифицировать переход от поликлонального состояния гиперплазии к моноклональному — неоплазии — с помощью существующих гистопатологических критериев очень трудно.

Клинические проявления МЭН 1-го типа

Наиболее частые компоненты синдрома — опухоли паращитовидных желез, соматотропиномы и гастриномы. В таком сочетании МЭН-1 регистрируется в возрасте около 40 лет. Инсулиномы встречаются до 40 лет.

Для наследуемых форм МЭН-1 характерен более ранний возраст дебюта эндокринных опухолей, чем для спорадических вариантов. Гастринома и инсулинома, но не пролактинома, стартуют на десятилетие раньше в случае наследуемого МЭН-1.

Следующая особенность — множественный дебют первой опухоли в нескольких множественных органах, затем в единичном органе множественные очаги. Еще одна отличительная характеристика — склонность к рецидивам после хирургического удаления (послеоперационные рецидивы гиперпаратиреоза в 50% случаев через 8–10 лет). В последние годы доказано, что липома — это экспрессия МЭН-1. Полагают, что ангиофиброма и коллагинома также являются экспрессией МЭН-1.

Основные злокачественные образования при МЭН-1 — гастриномы и другие опухоли из клеток поджелудочной железы, а также карциноиды (тимический, бронхогенный, из энтерохромаффиноподобных клеток желудка). Злокачественные образования, ассоциированные с МЭН-1, в первую очередь гастринома и тимический карциноид, — основная причина смерти больных при этом варианте МЭН-синдрома.

Ранние клинические признаки. Первым клиническим проявлением МЭН 1-го типа в подавляющем числе случаев (85%) служит гиперпаратиреоз, который отличается длительным латентным периодом с минимальной клинической симптоматикой и обнаруживается в возрасте 20–25 лет. Больных могут беспокоить жалобы на отсутствие аппетита, неприятные ощущения в эпигастрии, подташнивание, запоры, снижение массы тела. Возможны почечные колики в результате отхождения мелких конкрементов и солей.

Аденомы гипофиза — следующая по частоте после гиперпаратиреоза патология, которая может доминировать в начале заболевания. В случае пролактином ранние клинические признаки проявляются в виде нарушений фертильности, лактореей, дисменореей — у женщин; половыми расстройствами, липомастией — у мужчин.

При соматотропиномах больных беспокоят жалобы на стойкие головные боли, мышечную слабость, гипергидроз, тянущие боли в области подбородка, верхнего угла нижней челюсти, в области пяточных бугров. В случае кортикотропином клиническая симптоматика нарастает быстрее, чем при предыдущих вариантах аденом гипофиза. Появляется транзиторная, а затем постоянная артериальная гипертензия, нарастание массы тела, диспластичность телосложения, усугубляются нарушения менструальной функции; появляются багровые стрии в аксиллярной области, на животе, бедрах. Гормонально-неактивные аденомы гипофиза при МЭН-1 отличаются достаточно быстрым ростом (экстраселлярным, супраселлярным, интраселлярным). Раннее клиническое проявление этой патологии — стойкие головные боли вплоть до подташнивания, которые нарастают по мере прогрессирования размеров аденомы и не купируются анальгетиками. Могут встречаться нарушения фертильности, половой функции (у мужчин), менструального цикла (у женщин).

Развернутая клиническая симптоматика. Больных МЭН-1 беспокоят общая слабость, потеря аппетита, неприятные ощущения в эпигастральной области, «голодные боли», похудание, реже — слабость в мышцах проксимальных отделов конечностей, снижение памяти, изменение психики (депрессии), боли в костях, полидипсия, полиурия. Обращает на себя внимание более мягкое течение гиперпаратиреоза при МЭН-1 по сравнению с первичным гиперпаратиреозом, особенно в случае сочетания с опухолями поджелудочной железы, которые сопровождаются возрастанием продукции кальцитонина, оказывающего гипокальциемическое действие. Почки вовлекаются в патологический процесс, однако, как правило, не наблюдается их тяжелого поражения (крупных коралловидных камней) с нарушением азотовыделительной

функции. При гиперпаратиреозе у больных МЭН-1 не описаны кисты и гигантоклеточные опухоли костей, крайне редки хондрокальциноз, кальцификация ушных раковин, ободковый кератит. Остеопения, диффузный остеопороз наблюдаются чаще.

Желудочно-кишечный тракт. Возможны диспептическая симптоматика, эррозии или язвы желудка, двенадцатиперстной кишки, явления хронического панкреатита. В случае сочетания гиперпаратиреоза с гастриномой либо випомой, продуцирующих гастрин и вазоинтестинальный пептид, клиническая симптоматика нарастает: отмечаются выраженный болевой синдром, тошнота, рвота, диарея, стеаторея; огромные язвы в желудке, двенадцатиперстной кишке с высокой концентрацией соляной кислоты и желудочного сока, наклонностью к кровотечениям, перфорациям.

Аденомы гипофиза. Встречаются у 30% больных МЭН-1. Проявляются галактореей-аменореей (гиперпролактинемическим гипогонадизмом), клиникой акромегалии или гиперкортицизма, реже гипопитуитаризма, как правило, частичного. Большинство функционально активных аденом гипофиза, помимо СТГ либо АКТГ, продуцируют и ПРЛ.

Соматотропинома. В случае аденом гипофиза, продуцирующих гормон роста, больных в течение длительного периода времени беспокоят изнуряющие головные боли, парестезии, гипергидроз, слабость, гипертрихоз, себорея. У женщин отмечаются нарушения менструального цикла, у мужчин — снижение либидо и эректильная дисфункция. Позже развиваются акромегалоидные черты внешности (увеличение надбровных дуг, подбородка/прогнатизм, носа, диастема, макроглоссия, грубые кожные складки), увеличиваются стопы, кисти. Формируется синдром карпального канала, проксимальная миопатия, радикулопатия. Развивается спланхномегалия (в том числе и гипертрофия левого желудочка), увеличиваются размеры ЩЖ. Появляются узлы в ЩЖ, признаки сахарного диабета, ночные апноэ (обструктивные и центрального генеза), симптоматика холелитиаза, уролитиаза. Возможны нарушения зрения (вплоть до слепоты).

Результаты объективного осмотра больных акромегалией достаточно специфичны и хорошо известны. В стадии развернутой клинической симптоматики диагноз акромегалии не вызывает сложностей. Затруднения возникают при верификации ранних проявлений этой патологии у больных МЭН-1.

Пролактинома. Характерен достаточно ранний возраст дебюта с постепенным нарастанием симптоматики гиперпролактинемического гипогонадизма (нарушения менструального цикла вплоть до вторичной аменореи, бесплодие, галакторея, гипогенитализм — у жен-

щин; половые расстройства, бесплодие, липомастия — у мужчин). При микропролактиномах может не быть головных болей.

Кортикотропинома. Аденомы гипофиза, продуцирующие АКТГ, встречаются при МЭН-1 реже, чем соматотропиномы и пролактиномы. Симптоматика гиперкортицизма центрального генеза прогрессирует быстро. Развивается диспластичность телосложения, матронизм, множественные багровые стрии в аксиллярных областях, на передней поверхности брюшной стенки и бедрах, гипертрихоз, гирсутизм. Формируется атрофия мышц плечевого пояса, нижних конечностей и передней брюшной стенки, остеопороз (не редкость — компрессионные переломы тел позвонков), стероидный сахарный диабет, стероидная миокардиодистрофия, нарушения психики (чаще депрессивные состояния, но возможны и реактивные психозы), снижение резистентности к инфекциям. Нарастает тяжесть артериальной гипертензии, усугубляются нарушения менструального цикла вплоть до аменореи.

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза. В 3–10% случаев МЭН-1 типа встречаются функционально неактивные аденомы гипофиза из недифференцированных клеток (хромофобные) и онкоцитарные аденомы, как с умеренным, так и с быстрым ростом. Клиническая симптоматика при этих вариантах однотипная, определяется характером роста (интраселлярный, супраселлярный, экстраселлярный) и выраженностью сдавления окружающих тканей. По мере прогрессирования процесса интенсивность головных болей нарастает (постоянные, не купируются анальгетиками). При интраселлярном росте возможно выпадение тропных функций гипофиза (чаще тиротропной, гонадотропной) с развитием соответствующей симптоматики.

Опухоли из клеток поджелудочной железы. Опухоли регистрируются в 40% случаев МЭН-1, как правило, множественные, хотя диффузная дисплазия клеток поджелудочной железы с различной степенью гиперплазии, микроаденоматоза и незидиобластоза имеет место практически у всех больных МЭН-1, в том числе асимптомных. В патологический процесс вовлекаются как β-, так и не-β-клетки поджелудочной железы. Возможна клиника гипогликемической болезни, симптоматика гастрином наиболее часта у больных МЭН-1 диспептического синдрома.

Гастринома (синдром Золлингера—Эллисона, эктопический ульцерогенный синдром) — лидирующая по частоте опухоль из клеток поджелудочной железы при МЭН-1. Продуцирует гастрин, может локализоваться как в поджелудочной железе, так и эктопически (двенадцатиперстная кишка, ворота селезенки, печень, малый сальник). Гаст-

риномы при МЭН-1 чаще множественные, могут сочетаться с другими опухолями поджелудочной железы.

До 75% панкреатических и до 50% дуоденальных гастринов метастазируют в печень, брюшину, регионарные лимфатические узлы, кости, средостение, селезенку. При панкреатической локализации гастриномы чаще расположены в головке либо в хвосте поджелудочной железы. В крови больных циркулируют разные формы гастрина: «большой» гастрин (G 34), «малый» гастрин (G 17); «мини-гастрин» (G 13), а также биологически неактивный аминотерминальный трилекапептид.

Симптоматика гастрином обусловлена гипергастринемией, которая приводит к гиперплазии париетальных клеток желудка с гиперсекрецией желудочного сока и соляной кислоты. Классическая клиническая картина синдрома Золлингера—Эллисона — язвенное поражение луковицы двенадцатиперстной кишки и нижележащих ее отделов, резистентное к противоязвенному лечению, с выраженным болевым синдромом, частыми язвенными кровотечениями, перфорациями. Возможны хронические или интермиттирующие поносы.

Полагают, что гипергастринемия имсет прямое отношение к индуцированию диареи, так как гастрин снижает абсорбцию воды и натрия в тонком кишечнике и усиливает интестинальную секрецию калия. Возможна стеаторея.

В 75% случаев язва локализуется в верхней части двенадцатиперстной кишки. Множественные язвы встречаются в 25% случаев гастрином и могут располагаться как в желудке, двенадцатиперстной кишке, так и в толстой кишке.

Инсулинома. Опухоль из β-клеток поджелудочной железы. У больных МЭН-1 — вторая по частоте после гастринома. Чаще обнаруживают множественные инсулиномы, локализующиеся в области головки, тела и хвоста поджелудочной железы. Возможно и внепанкреатическое расположение (желудок, двенадцатиперстная кишка, малый сальник, желчный пузырь и желчевыводящие пути).

Злокачественные инсулиномы метастазируют в печень, регионарные лимфатические узлы, малый сальник.

Для клинической картины инсулиномы характерна триада Уиппла: развитие нервно-психических нарушений с потерей сознания натощак или после физической нагрузки, гипогликемии (уровень гликемии < 1,7—2,2 ммоль/л), во время приступа — быстрая эффективность внутреннего введения глюкозы или приема сахара.

Симптоматика гипогликемии хорошо известна клиницистам: раздражительность, порой агрессивность, слабость, потливость, тремор,

сердцебиение, чувство голода, ухудшение зрения, кардиалгии, головная боль.

Инсулиномы функционируют автономно, секретируя инсулин независимо от уровня гликемии и других регуляторных механизмов. По мере прогрессирования заболевания запасы гликогена в печени истощаются (распад гликогена с высвобождением глюкозы как адаптивный механизм поддержания гомеостаза гликемии в результате симпатоадреналовых реакций), тяжесть гипогликемических состояний нарастает, прогрессирует нейрогликопения.

Симптоматика нейрогликопении заключается в психическом возбуждении, дезориентации, амнезии. Развивается онемение конечностей, языка, губ, гиперрефлексия. В последующем наступает потеря сознания с тоническими и клоническими судорогами. При отсутствии коррекции состояния на этом этапе далее развивается глубокая гипогликемическая кома с гипорефлексией, мышечной атонией, отсутствием реакции зрачков на свет, поверхностным дыханием. Необратимые изменения со стороны ЦНС либо смерть больного — возможные исходы гипогликемической комы.

Випома. Следующая по частоте опухоль, которая встречается у больных МЭН-I из не-β-клеток поджелудочной железы. Продуцирует вазоинтестинальный пептид (ВИП). ВИП стимулирует секрецию воды и бикарбонатов поджелудочной железой, оказывает вазодилатирующий и бронходилатирующий эффекты, расслабляет нижний эзофагеальный сфинктер. Внутривенное введение ВИП снижает артериальное давление и периферическое сопротивление сосудов, оказывает противоположный холецистокинину эффект на желчный пузырь, стимулирует гликогенолиз, секрецию инсулина и глюкагона.

Наблюдаемая при випоме гиперпродукция ВИП во многом определяет клиническую картину панкреатической холеры или симптомокомплекса Вернера—Моррисона: постоянная или интермиттирующая диарея, приливы жара, гипотония, кожные высыпания, периодическая стеаторея, абдоминальные колики, похудание, нарастающее обезвоживание и ацидоз в результате потери калия, бикарбонатов, воды. У больных порой наблюдаются гиперкальциемия, гипомагниемия, гипергликемия, большой растянутый желчный пузырь.

PP-ома. Опухоль из не-β-клеток поджелудочной железы, продуцирующая панкреатический полипептид (PP). Физиологическая роль PP окончательно неизвестна, его высокий уровень (> 240 нмоль/л) обнаруживают в сыворотке крови при множественных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы и других локализациях. Панкреатический полипептид рассматривают как неспецифический

маркер нейроэндокринных опухолей. У больных МЭН-1 предполагают его участие совместно с ВИП в формировании клинической симптоматики панкреатической холеры.

Специфическая клиническая картина РР-омы не описана. Опухоли, выделяющие только РР, при МЭН-1 не описаны.

Глюкагонома. «Диабетический дерматитный синдром» опухоль из не-β-клеток поджелудочной железы. Описаны несколько семей с МЭН-1, у которых диагностирована эта редкая опухоль, продуцирующая глюкагон с молекулярной массой 9000 Да и более. Глюкагонома характеризуется злокачественным ростом, часто локализуется в области хвоста поджелудочной железы.

Больные предъявляют жалобы на кожные высыпания, зуд, жжение языка, прогрессирующее снижение массы тела. Порой отмечают жажду, полиурию. Возможны тяжелые депрессии. Характерное клиническое проявление глюкагономы — наблюдаемая у больных мигрирующая некролитическая эритема, кожные элементы которой могут быть представлены пятном, папулами, везикулобуллезными элементами, сливающимися некротическими язвами часто с псевдомембранозной поверхностью. Патологический процесс захватывает кожные покровы лица, гипогастральной и ягодичной областей, нижних конечностей. Глосситы, стоматиты, хейлиты дополняют клиническую картину глюкагономы. У больных также отмечается умеренный диабет, склонность к венозным тромбозам. Возможна нормохромная анемия.

Развитие элементов мигрирующей некролитической эритемы происходит в течение 7—14 дней. Каждое эритематозное пятно или папула сначала становится лиловым, потом бледнеет, увеличивается в размерах, появляется волдырь, который затем некротизируется. Если высыпания множественные, то в конечном итоге кожные покровы выглядят покрытыми сплошной коркой. Больше высыпаний и сливных кожных повреждений в местах трения. Их этиология при глюкагономе окончательно не ясна. Предполагают, что глюкагон увеличивает локальную продукцию медиаторов воспаления в кератоцитах.

Соматостатинома. Опухоль из клеток поджелудочной железы, секретирующая соматостатин. Встречается крайне редко. Спектр действия соматостатина в организме многообразен (выполняет функции и гормона, и нейромедиатора). Помимо тормозящего действия на продукцию СТГ, ПРЛ, АКТГ, инсулина, глюкагона соматостатин ингибирует высвобождение гастрина, секретина, холецистокинина, мотилина, угнетает продукцию соляной кислоты и протеолитических ферментов в желудке и поджелудочной железе.

Гиперпродукция соматостатина определяет такие проявления соматостатиномы, как стеаторея и диарея, умеренный диабет, гипо- и ахлоргидрия, желчекаменная болезнь, тяжелые рвота и отрыжка. У части больных обнаруживают нормохромную нормоцитарную анемию. При прогрессирующем росте соматостатиномы усиливаются болевой, абдоминальный синдромы, нарастает желтуха, снижается масса тела. Возможны желудочно-кишечные кровотечения.

Диагностический алгоритм при МЭН-1 типа

В клинической практике очень важна информация о семейном анамнезе акромегалии, других аденом, клиники возможного гиперпаратиреоза, опухолей из клеток поджелудочной железы, карциноидных опухолей, а тем более случаев верифицированного МЭН-1.

Клинический диагноз МЭН-1 обеспечивает выявление у больного не менее двух заболеваний, являющихся составными компонентами данного синдрома. Как правило, это гиперпаратиреоз и аденома гипофиза (в первую очередь соматотропинома), гиперпаратиреоз и опухоль из клеток поджелудочной железы. Встречаются и другие сочетания. Проведение дальнейшего диагностического поиска обычно завершается выявлением еще одного либо нескольких слагаемых МЭН-1. Первые проявления МЭН-1 редко регистрируются ранее 20 лет и позже 60.

В связи с повсеместным ростом числа случаев МЭН-1 является оправданной общепринятая тактика активного диагностического скрининга компонентов МЭН-1 в группах риска:

- тестирование крови на маркеры нейроэндокринных опухолей (из клеток поджелудочной железы);
- интраабдоминальная визуализация с целью верификации очагов опухолей из клеток поджелудочной железы;
- использование новых технологий топической диагностики (позитронно-эмиссионная томография с глюкозой, меченной иттрием);
- обширное гастроинтестинальное обследование на гастриномы;
- расширенное тестирование для исключения инсулиномы.

Современный подход к выделению лиц высокого риска МЭН-1 основывается на следующем: наличие верифицированного полного МЭН-1 у одного члена семьи предопределяет активный поиск возможных монокомпонентов синдрома у всех родственников первой степени родства, в том числе детей (биохимический скрининг среди асимптомных родственников). Возрастзависимая пенетрантность, т.е. пропорция генов, определяющих манифестацию синдрома к определенному возрасту, в случае МЭН-1 не высока до 5 лет, но далее

пенетрантность мутантного МЭН-1 гена возрастает и достигает 50% к 20 годам и более 95% — к 40.

Объемы диагностических исследований расширяются в связи с внедрением в практику превентивной лечебной тактики, заключающейся в проведении профилактической дистальной панкреатэктомии в ходе первой абдоминальной операции, профилактической тимэктомии в ходе стандартной паратироидной хирургии, ранней тотальной паратиреоидэктомии. Полагают, что ранняя тотальная паратиреоидэктомия наряду с профилактикой развития карцином паращитовидных желез замедляет старт опухолей из клеток поджелудочной железы.

В отношении МЭН-1 даже в случаях выявления у пациента лишь одного из составляющих этот синдром заболеваний (гиперпаратиреоза, соматотропиномы, гастриномы, инсулиномы, и т.д.) желательно выполнение молекулярно-генетического тестирования с целью оценки возможных рисков развития МЭН-1. Ранняя и своевременная диагностика этой сложной эндокринной патологии позволяет улучшить прогноз заболевания, предотвратить тяжелые осложнения и быстрый летальный исход.

Обследование родственников больных МЭН-1 необходимо проводить в специализированных центрах. Генетический скрининг осуществляют с использованием технологий молекулярной медицины. Последующие исследования призваны с помощью рутинных диагностических методов выявить возрастную и индивидуальную изменчивость синдрома МЭН-1, установить сроки старта неопластических процессов и принять меры по минимизации их последующего метастазирования.

Гиперпаратиреоз при МЭН-1. Нетипичны грубые изменения со стороны костной системы, гиперкальциемические кризы. На ранних стадиях заболевания редко наблюдаются яркие клинические проявления так называемого почечного, желудочно-кишечного, сердечно-сосудистого и других клинических вариантов этой патологии, но они возможны при несвоевременной верификации диагноза и отсутствии коррекции гиперкальциемии. Уровень общего Са в крови может незначительно превышать верхние границы нормы (2,10–2,55 ммоль/л). Признаки кальциевой интоксикации развиваются, когда содержание общего Са увеличивается более 3,40 ммоль/л; а гиперкальциемического криза — при концентрациях ионизированного Са не менее 3,99 ммоль/л. Заметное увеличение величины ионизированного Са (норма 1,12–1,23 ммоль/л) регистрируется у больных гиперпаратиреозом при МЭН-1 даже в случае нормального уровня общего Са крови. Содержание неорганического фосфора в крови обычно

снижено (норма 0,87–1,45 ммоль/л). Диагностически более информативно определение повышенного уровня ПТГ в плазме крови (нормы: С-конец — 430–1860 нг/л, N-конец — 230–630 нг/л), а также суточной экскреции цАМФ с мочой (в норме < 10 мкмоль/сут). Повышение суточной экскреции цАМФ обнаруживается более чем у 90% больных гиперпаратиреозом при МЭН-1 (в случае нормальной функции почек). Увеличивается содержание щелочной фосфатазы в сыворотке крови (> 32–92 Е/л), возможно повышение хлоридов более чем на 1–2 ммоль/л, снижение количества бикарбонатов (гиперхлоремический ацидоз), гипомагнезиемия (норма 0,65 1,05 ммоль/л); возрастание суточной экскреции оксипролина (норма 0,11–0,32 ммоль/сут).

Для оценки характера поражения внутренних органов при гиперпаратиреозе у больных МЭН-1 также определяют концентрацию креатина, мочевины, остаточного азота крови; исследуют клубочковую фильтрацию, проводят пробу мочи по Зимницкому, оценивают суточную экскрецию кальция с мочой. Выполняют УЗИ почек и мочевыводящих путей, экскреторную урографию (диагностика мочекаменной болезни), ЭКГ (укорочение интервала *S–T* при гиперкальциемии), фиброгастродуоденоскопию (возможны эрозии, реже язвы желудка). При денситометрии выявляют снижение минеральной плотности костной ткани (остеопения, остеопороз).

Для топической диагностики аденом паращитовидных желез используют ПЭТ/позитронно-эмиссионную томографию, КТ, ЯМР с контрастированием, селективную артериографию, сканирование с ^{99m}Tc-пертехнетатом и ^{99m}Tc-sestamibi. Менее информативны методы сонографии щитовидной и паращитовидных желез. В отличие от первичного гиперпаратиреоза при МЭН-1, как правило, наблюдают гиперплазию/аденоматоз (реже карциномы) всех четырех паращитовидных желез.

Пролактинома. Выявление клинических признаков синдрома гиперпролактинемического гипогонадизма (лактореи, липомастии, нарушений менструального цикла у женщин, половых нарушений у мужчин) определяет дальнейшую диагностическую тактику. Исключается ятрогенный генез синдрома, проводят дифференциальную диагностику с первичным гипотиреозом, уточняют наличие смешанных аденом гипофиза. Уровень ПРЛ плазмы крови превышает 1000–1500 мЕ/л (норма до 250 мЕд/л у мужчин и до 350 мЕд/л у женщин). Топическую диагностику пролактином осуществляют с помощью КТ, ЯМР-томографии (с контрастированием).

Соматотропинома. Не представляет сложности диагностика акромегалии при наличии характерной клиники заболевания, типич-

ных данных объективного осмотра и рентгенологических признаков (уголщение костей черепа, эндокраниоз, выражения пневматизация костей лицевого черепа и пирамид височных костей, толщина мягких тканей стопы более 22 мм, увеличение размеров турецкого седла и его двухконтурность). Однако не менее важно диагностировать более ранние этапы развития соматотропиномы в отсутствие ярких клинических проявлений, оценить степень активности аденомы, распространенность процесса.

Возможно, но необязательно повышение базального уровня СТГ в плазме крови больных с активной фазой акромегалии (> 5 нг/мл). Исследование базального уровня СТГ не рассматривают как информативный показатель (секреторные пики СТГ возможны и у здоровых). Концентрация СТГ у больных может достигать 400 нг/мл, хотя чаще варьирует в пределах 5—40 нг/л. Диагностически более информативно определение ИФР-1 или суточное мониторирование СТГ с забором крови для последующих определений каждые10—20 мин.

Проводят нагрузочные тесты:

- Оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ). Заборы крови выполняют утром натощак до теста, затем каждые 30 мин в течение 2—3 ч. Прием 75 г глюкозы у здоровых приводит к снижению уровней СТГ до минимально определяемых, но не у больных акромегалией. Тест положительный, если величина СТГ не снизилась менее 1,0 нг/л (у здоровых — менее 0,2 нг/л у мужчин и 0,1 нг/л — у женщин). У трети больных акромегалией возможны парадоксальные подъемы СТГ после приема глюкозы. Оптимально использование диагностических наборов для определения СТГ с высокой чувствительностью и специфичностью, что повышает информативность теста.
- Тест с внутривенным введением тиролиберина (500 мкг). Показания к его применению в последние годы сужены. Используется для контроля над радикальностью нейрохирургического удаления аденомы гипофиза. Выполняется до и после операции (результаты теста, сходные с дооперационными, могут говорить о наличии остаточной ткани аденомы).
- Тест с внутривенным введением соматолиберина (100 мкг). Показания к применению данного теста ограничены, иногда применяется для оценки радикальности нейрохирургического удаления аденомы.
- Тест с L-Дофа (0,5 г *per os*). При акромегалии отмечается падение уровня СТГ, в то же время как у здоровых этот препарат приводит к возрастанию концентрации СТГ крови. Большое

число ложноотрицательных результатов снижает диагностическую значимость теста и ограничивает его применение.

Лабораторные маркеры акромегалии: минимальный уровень СТГ на фоне ОГТТ > 1 нг/л, повышение интегрированного показателя суточного мониторирования концентрации СТГ крови > 2,5–5 нг/л, базальные значения СТГ в 9 ч утра > 15–40 нг/л (секреторные пики СТГ возможны и у здоровых в пределах выше 5–15 нг/л), повышение ИРФ-1/IGF-1 (соматомедина С) и уровня ИРФ-1-связывающего белка-3/IGFBG-3 выше верхней границы у здоровых, повышение содержания СТГ в суточной моче.

Лабораторные критерии исключения акромегалии: нормальные значения ИРФ-1 в сыворотке крови, минимальный уровень СТГ в ходе ОГТТ < 1,0–0,5 нг/л, средний интегрированный уровень СТГ за сутки < 2,5 нг/л.

Выполнение КТ, ЯМР-томографии с обязательным контрастированием позволяет визуализировать аденому, выявить признаки агрессивного роста соматотропиномы, сдавление перекреста зрительных нервов и т.д. При офтальмологическом осмотре диагностируют развитие застойных явлений на глазном дне, в ходе периметрии выявляют битемпоральную гемианопсию (сначала развивается на красный цвет, затем и на белый).

У больных МЭН-1 чаще наблюдаются аденомы, секретирующие как СТГ, так и ПРЛ, что необходимо учитывать при проведении диагностического скрининга (оценка уровня ПРЛ крови обязательна).

Кортикотропинома. Обнаруживается повышение содержания АКТГ в крови > 500 нг/мл, изменение его ритма секреции — концентрация АКТГ остается стабильно высокой в течение всех суток. Параллельно отмечается возрастание уровня свободного кортизола в суточной моче.

У больных с кортикотропиномой при проведении теста с метопироном (750 мг каждые 4 ч в течение 2 суток) повышается экскреция 17-ОКС, при малом тесте с дексаметазоном (0,5 мг каждые 6 ч в течение 2 суток) — экскреция 17-ОКС и 17-КС (более информативно определение свободного кортизола в суточной моче) не изменяется, а в результате большого теста (2 мг дексаметазона каждые 6 ч в течение 2 суток) снижается на 50% и более. При АКТГ-эктопическом синдроме, опухолях надпочечников уровень кортизола в суточной моче не изменяется даже после приема дексаметазона 30 мг/сут.

Для дифференциальной диагностики кортикотропиномы с опухолями надпочечников выполняют пробу с синактеном (синтетическим аналогом кортикотропина). Синактен вводят внутримышечно

в дозе 0,25 мг (малый тест) либо 1,0 мг (большой тест). Параллельно определяют уровень кортизолемии через 30 и 60 мин, а также величину экскреции с мочой 17-ОКС и свободного кортизола через равные промежутки времени от 1 до 24 ч от начала введения препарата. Полученные данные сравнивают с базальными значениями исследуемых показателей до теста. В случае кортикотропиномы отмечается возрастание концентрации кортизолемии, величины экскреции свободного кортизола с мочой, 17-ОКС в ходе теста с синактеном. При опухолях надпочечников достоверных сдвигов не наблюдается. КТ либо МР-томография с контрастированием, ПЭТ мозга обычно помогают визуализировать аденому гипофиза. Наблюдаемая параллельно характерная клиника центрального гиперкортицизма, дополненная результатами лабораторных исследований, денситометрии (остеопороз) делают диагноз кортикотропиномы очевидным.

У части больных с кортикотропиномой, помимо АКТГ, наблюдается гиперпродукция ПРЛ.

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза. Верифицируют при краниографии, КТ либо ЯМР-томографии, часто как случайная находка либо в результате прицельного поиска при наличии других составляющих синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го типа. Топическую диагностику аденом дополняют исследованием неврологического статуса, состояния глазного дна (бледность или атрофия сосков зрительного нерва), полей зрения (битемпоральная гемианопсия), гормонального статуса (выпадение тропных функций гипофиза — ТТГ, $сТ_4$, ФСГ, ЛГ, нагрузочные стимуляционные тесты для верификации вторичной надпочечниковой недостаточности, соматотропной недостаточности).

Для уточнения состояния тропных функций гипофиза у больных с МЭН-1 и гормонально-неактивной аденомой, помимо определения базальных уровней гормонов гипофиза и периферических эндокринных желез, выполняют нагрузочные диагностические тесты с тиролиберином, инсулином, метопироном, синактеном. Чаще всего у больных диагностируют вторичный гипотиреоз (концентрация ТТГ < 0,2 мМЕ/л, отсутствует подъем уровня ТТГ в ответ на введение внутривенно 200–500 мкг тиролиберина, низкое содержание $сТ_3$ и $сТ_4$ в сыворотке крови).

Инсулинома. Для диагностики органического гиперинсулинизма при МЭН-1 определяют гликемический профиль (важно выявление гипогликемии натощак, во время приступа < 1,7 ммоль/л), уровень базальной инсулинемии (> 100–145 пмоль/л), многократное возрастание значений во время приступа. Выполняют функциональные пробы:

пробу с голоданием (развивается гипогликемический приступ в течение первых 6–12 ч и ранее — гликемия < 1,7 ммоль/л, возрастание уровня инсулинемии и С-пептида, проинсулина). Проводят также тесты с глюкагоном, глюконатом кальция, соматостатином, однако их специфичность и чувствительность невелики, что снижает диагностическую значимость фармакологических нагрузочных проб при инсулиноме.

Для топической диагностики опухоли проводят ПЭТ с глюкозой, меченной иттрием наряду с КТ, чрескожную пункционную биопсию, транспеченочный селективный забор венозной крови с определением концентрации инсулина и С-пептида, ангиографию, фотосцинтиграфию поджелудочной железы. В ряде случаев выполняют диагностическую лапаротомию.

Топическая верификация диагноза инсулиномы при МЭН-1 часто затруднена. В основе данной патологии могут лежать изменения от диффузной гиперплазии β-клеток, и изменения по типу незидиобластоза до узловых образований малого размера, множественных. Возможна внепанкреатическая локализация инсулином. Для дифференциальной диагностики множественных инсулином и незидиобластоза используют чрескожный транспеченочный забор венозной крови в сочетании со стимуляционными тестами.

Гастринома. Важное диагностическое значение имеет выявление гипергастринемии. Натощак содержание гастрина превышает 200 нг/л, часто варьирует от 500 до 10 000 нг/л (при норме ниже 150 нг/л). Ввиду колебаний данного показателя, уровень гастрина в сыворотке крови определяют повторно в разные дни, а также выполняют «провокационные» тесты с внутривенным введением глюконата кальция (при гастриномах концентрация гастрина возрастает в 2–3 раза по сравнению с базальным уровнем), секретина (парадоксальное увеличение уровня гастрина в ходе теста, а не снижение). Порой выявляют так называемый «большой» гастрин, являющийся биохимическим предшественником гастрина, что характерно для его опухолевой продукции. В сомнительных случаях используют стимуляционные тесты с сульфатом магния, глюкагоном.

У больных гастриномой определяется гиперсекреция соляной кислоты, превышающая 10–15 ммоль/ч и не возрастающая после стимуляционного теста с пентагастрином, что отражает истощение секреторного потенциала функционирующих клеток желудка. Используют pH-метрию, эндоскопические и рентгенологические методы диагностики язвенных дефектов. Для визуализации гастриномы проводят ПЭТ, КТ, ЯМР-томографию, висцеральную ангиографию. Применяют чрескожную, чреспеченочную катетеризацию воротной вены

с селективным взятием проб крови и определением в них содержания гастрина разного молекулярного веса.

Випома. Диагностика випомы представляет определенные трудности. Обращают внимание на характерную клинику заболевания с диареей и быстрым нарастанием дегидратации больного. Выявляется ацидоз (PH < 7,2), гипокалиемия (< 3,5 ммоль/л), снижение концентрации бикарбонатов. В сыворотке крови определяются повышенные уровни хромогранина-А, ВИП/вазоинтестинального пептида (> 80,0 пмоль/л), панкреатического полипептида (> 240,0 нмоль/л).

С целью визуализации випом используют ПЭТ, КТ, ЯМР-томографию, селективную ангиографию поджелудочной железы. Выполняют чрескожный транспеченочный забор венозной крови с последующим определением концентраций ВИП и панкреатического полипептида. Топическая диагностика випомы часто малорезультативна, однако если удается обнаружить опухоль и удалить ее, то наблюдают обратное развитие симптоматики.

PP-ома. Постановке диагноза помогает определение в сыворотке крови высокого уровня панкреатического полипептида (> 240 нмоль/л), хромогранина-А — универсального гистохимического маркера энтеронейроэндокринных клеток. С целью топической диагностики выполняют селективную ангиографию поджелудочной железы, ПЭТ, КТ, ЯМР-томографию.

Глюкагонома. Характерная клиническая симптоматика и выявление гипоинсулинемии наряду с гипергликемией позволяет заподозрить глюкагоному. Определяется повышенное содержание глюкагона в крови, варьирует от 510 до 6600 нг/л. Выявляют аномальные формы глюкагона с молекулярной массой от 9000 Да и выше (в норме 3500 Да). Имеет место гипоацидемия. Диагностируется нормохромная анемия, умеренный лейкоцитоз, повышение СОЭ, в ряде случаев гиперхолестеролемия и гиперкальциемия. Для топической диагностики глюкагономы используют методы ПЭТ, КТ, МР-томографии.

Соматостатинома. Постановке диагноза соматостатиномы, помимо выявления такой триады, как диспепсия, умеренный диабет и холелитиаз, помогает определение высокой концентрации сывороточного соматостатина (> 50 нг/л), парадоксального повышения уровня соматостатина в ответ на внутривенное введение аргинина (стимуляционный тест).

Топическую диагностику выполняют с помощью ПЭТ, КТ, МРТ. При этом следует учитывать, что чисто соматостатиномы встречаются крайне редко. У больных МЭН-1 опухоли из клеток поджелудочной железы часто бывают смешанного генеза и продуцируют соматоста-

тин наряду с другими пептидами. При значительной гиперпродукции соматостатина возможно появление и специфической для соматостатиномы симптоматики. В чрескожных транспеченочных пробах крови определяют высокие концентрации соматостатина.

Лечебная тактика при МЭН 1-го типа

Лечение больных МЭН-1 целесообразно начинать с паратиреоидэктомии, а затем решать проблемы, связанные с наличием опухолей из β- и не-β-клеток поджелудочной железы. В случае их злокачественного характера в послеоперационном периоде проводят курсы химиотерапии стрептозотоцином, хлорозотоцином, 5-фторурацилом и др.

Лечение аденом гипофиза при МЭН-1 зависит от их размеров, функциональной активности, характера роста, наличия либо отсутствия неврологических и офтальмологических нарушений.

С целью оптимизации исходов МЭН-1 в специализированных центрах принята превентивная лечебная тактика, заключающаяся в проведении:

- профилактической дистальной панкреатэктомии в ходе первой абдоминальной операции;
- профилактической тимэктомии в ходе стандартной паратиреоидной хирургии;
- ранней тотальной паратиреоидэктомии.

Гиперпаратиреоз. Профилактика и лечение гиперпаратиреоза при МЭН-1 — хирургические (тотальная паратиреоидэктомия). У больных с клиническим дебютом гиперпаратиреоза до паратиреоидэктомии проводится симптоматическая коррекция гиперкальциемии. В случае умеренной гиперкальциемии осуществляют регидратацию изотоническим раствором хлорида натрия в сочетании с введением диуретиков. При гиперкальциемии > 3,7 ммоль/л проводят форсированный диурез. Реже используют митрамицин (25 мкг/кг), кортикостероиды (80–100 мг/сут), индометацин (150 мг/сут).

Соматотропинома. Аналоги соматостатина — препараты первой линии в медикаментозном лечении соматотропином с клиникой акромегалии. Используют селективные аналоги природного соматостатина.

Длительно действующий аналог соматостатина сандостатин-ЛАР применяется в дозе 10–30 мг внутримышечно 1–2 раза в месяц. Пегвисомант — генно-инженерный аналог эндогенного гормона роста с 9 мутациями, будучи антагонистом рецепторов гормона роста, позволяет минимизировать биологические эффекты избытка СТГ в ор-

ганизме. Используется у больных с недостаточной эффективностью аналогов соматостатина (в дозе 10—40 мг подкожно ежедневно). Чаще всего сочетают медикаментозную терапию с другими видами лечения — нейрохирургическим и лучевым.

Пролактинома. Лечение микропролактином медикаментозное. Используют агонисты дофамина, оказывающие ингибирующее действие на секрецию ПРЛ (бромкриптин, парлодел, каберголин, квинаголид). Лечение проводится длительно, годами. Минимальное число побочных эффектов отмечается при терапии каберголином (в дозе 1—3,5 мг в неделю; продолжительность действия препарата до 72 ч). При размерах пролактиномы более 5 мм в диаметре и наличии признаков ее экстраселлярного роста, несмотря на адекватные дозы каберголина, принимают решение о нейрохирургическом транссфеноидальном удалении аденомы.

Кортикотропинома. Нейрохирургический метод с транссфеноидальным доступом, при необходимости в комбинации с лучевой терапией — основной вид лечения кортикотропином при МЭН-1.

Агонисты дофамина (каберголин в дозе 1—3,5 мг в неделю) используют в послеоперационном периоде, после проведения комбинированного нейрохирургического и лучевого лечения.

Гормонально-неактивные аденомы гипофиза. Нейрохирургический метод — основной в лечении этой патологии. Используют как транскраниальный, так и транссфеноидальный доступы. Выжидательная тактика проводится в отношении аденом малых размеров (3 мм), выявляемых при КТ либо МРТ с контрастированием, которые характеризуются торпидным ростом и отсутствием признаков сдавления окружающих тканей, нарушения тропных функций гипофиза. Иногда для снижения ростового потенциала назначают каберголид.

Инсулинома. Лечение органического гиперинсулинизма при МЭН-1 — хирургическое. Чаще выполняют субтотальную или тотальную панкреатэктомию.

Из медикаментозных средств применяют стрептозотоцин, диазоксид, бензотиазин, глюкагон, селективные аналоги соматостатина (октреотид, SMS 201 995 в дозе 50 мкг/сут), пролонгированные формы октреотида (сандостатин-ЛАР — 30 мг внутримышечно 2 раза в месяц).

При отсутствии эффекта от хирургического метода лечения, а также при наличии метастазов инсулином проводят химиотерапию стрептозотоцином, адриамицином, 5-фторурацилом. Используют также L-аспарагиназу, митрамицин, туберцидин (7-деазааденозин), дилантин (дифенилгидантоин, тормозящий выделение инсулина), индиум-111-пентреотид (для лечения метастазов).

Гастринома. Идеальный метод лечения синдрома Золлингера—Эллисона — радикальное удаление опухоли, что часто нереально из-за злокачественности гастринов, их множественности и варьирующих размеров. Методом выбора служит тотальная гастрэктомия в сочетании с удалением большой опухоли и метастазов; ваготомия и пилоропластика как альтернативный метод, если гастринома не полностью удалена. Порой выполняют тотальную гастрэктомию с гемипанкреатэктомией. Из медикаментозных средств используют блокаторы протонной помпы в высоких дозах (омепразол и др.), химиотерапевтические средства (стрептозотоцин, хлорозотоцин, 5-фторурацил).

Випома. Поскольку летальность больных при этой патологии чрезвычайно высока вследствие быстро нарастающей дегидратации, ацидоза, электролитных нарушений и почечной недостаточности, то после проведения регидратационных мероприятий и медикаментозной подготовки стрептозотоцином, аналогами соматостатина (октреотид, орфирил), либо метоклопрамидом, индометацином, которые несколько уменьшают проявления заболевания, осуществляют субтотальную/тотальную панкреатэктомию.

PP-ома. Основной метод лечения — хирургический. Медикаментозная терапия проводится стрептозотоцином (внутриартериально либо внутривенно), дикарбазином. После хирургического удаления PP-омы целесообразна химиотерапия 5-фторурацилом, адриамицином.

Глюкагонома. При возможности проводится радикальное удаление опухоли. Хорошие результаты получены при лечении больных с глюкагономой при МЭН-1 стрептозотоцином, аналогами соматостатина (орфирил, октреотид, SMS 201-995) в дозе 50 мкг/сут. В химиотерапии глюкагоном используют диаминотриазеноимидазола карбоксимид (ДТИК). Параллельно корригируют аминокислотный состав крови, свертываемость крови — вводят препараты низкомолекулярных гепаринов (клексан, фраксипарин и др.).

Соматостатинома. Лечение соматостатиномы комплексное. Химиотерапия проводится стрептозотоцином, дикарбазином, доксорубицином, 5-фторурацилом. Из хирургических методов лечения в зависимости от локализации опухоли осуществляется панкреатодуоденэктомия, дистальная панкреатэктомия, энуклеация соматостатиномы.

Прогноз МЭН 1-го типа

Проведение генетического скрининга, тщательное наблюдение в динамике за родственниками больных МЭН-1 позволяют диаг-

ностировать составляющие данный синдром заболевания на начальных стадиях, своевременно проводить их коррекцию, что существенно улучшает прогноз этой патологии.

Клиника синдрома МЭН-1 проявляется в возрасте 20–30 лет. Худший прогноз — у больных множественными злокачественными опухолями из клеток поджелудочной железы (гастриномой и др.), а также карциноидными опухолями.

7.3. Синдром МЭН 2-го типа (МЭН 2-А и МЭН 2-В)

Этиология и патогенез

МЭН 2-го типа ранее был представлен МЭН 2-А и МЭН 2-В. Герминативные мутации RET протоонкогена являются основным этиологическим фактором развития МЭН-2-синдромов, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу.

RET (Rearranged during Transfection) — ген, определяющий восприимчивость к развитию МЭН-2. Локализован на хромосоме 10q11.2, имеет 21 экзон и кодирует рецепторную тирозинкиназу, экспрессируемую в нервах, нейроэндокринных органах и нейроэндокринных опухолях. Генный продукт RET — рецепторная тирозинкиназа.

Клинические проявления МЭН 2-А типа

Синдром характеризуется наличием медуллярной карциномы ЩЖ (регистрируется практически во всех случаях МЭН 2-А), феохромоцитомы (в 50% случаев) и гиперпаратиреоза (15–30%).

Ранние клинические признаки. Медуллярная карцинома щитовидной железы (МР ЩЖ) — одно из первых и основных проявлений синдрома МЭН 2-А. Длительность латентного доклинического периода, характеризующегося С-клеточной гиперплазией (мультифокальной с микроочагами медуллярного рака), определяется типом герминативных RET-мутаций. На доклиническом этапе заболевания методы топической диагностики (позитронно-эмиссионная томография с глюкозой, меченной иттрием, и др.) малоэффективны. Одним из ранних клинических проявлений этой патологии может быть периодическая диарея.

Полагают, что доклинический период медуллярной карциномы при МЭН 2-А в среднем варьирует у разных лиц от 3–5 до 10 лет.

Развернутая клиническая картина. Характеризуется наличием одного или нескольких пальпируемых узлоподобных образований в ЩЖ (чаще в верхних полюсах), изменением контуров железы. Практически никогда не отмечается каких-либо функциональных нарушений ЩЖ. На момент клинической верификации изменений со стороны структуры ЩЖ у 50–80% обследуемых (как со спорадическими, так и наследуемыми формами медуллярной карциномы) уже имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы. У 1/3–1/4 больных могут наблюдаться периодические поносы.

Феохромоцитома. Наблюдается в 50% случаев МЭН 2-А, чаще билатеральная, множественная. Регистрируется, как правило, параллельно с медуллярной карциномой либо несколько позже. Начальным клиническим проявлением могут быть транзиторные симпатоадреналовые приступы с дрожанием, подъемами АД. Реже имеет место постоянная гипертензия. Возраст больных, у которых диагностировали ранние стадии опухолей из хромаффинной ткани коры надпочечников при МЭН 2-А, в 62% случаев был моложе 40 лет. Не во всех случаях были подъемы АД, иногда наблюдалась ортостатическая гипотензия.

Клиническая картина обусловлена избыточной секрецией катехоламинов. Основные симптомы заболевания — артериальная гипертензия, повышенный основной обмен, тахикардия, потливость, диарея, похудание и гипергликемия. Феохромоцитома у больных МЭН 2-А может протекать с постепенным повышением артериального давления, на фоне которого развиваются кризы, либо со стабильно высокой артериальной гипертензией без кризов. Возможен так называемый пароксизмальный вариант заболевания, когда артериальное давление резко повышается во время криза, но нормализуется в межприступный период, а также вариант с ортостатической гипотензией.

Провоцировать приступ у больного могут эмоциональное и физическое напряжение, пальпация области надпочечников, резкие движения, переохлаждение, прием анестетиков. Продолжительность кризов различная — от нескольких минут до 2–3 дней, частота варьирует от одного в течение нескольких месяцев до 15 в день. Обычно криз начинается внезапно. Больного беспокоят головная боль, чувство страха, раздражительность, внутренняя дрожь, тремор, холодный липкий пот, боль в области сердца, за грудиной, боли в мезогастрии. Артериальное давление достигает 180–220/110–150 мм. рт. ст. и выше. Завершается приступ так же внезапно, как и начинается. Артериальное давление возвращается к исходным значениям, бледность кожных покровов сменяется покраснением. Отмечаются общая слабость, гиперсаливация, гипергидроз, выделение большого количества мочи с низкой

относительной плотностью. У больных, особенно с частыми кризами, нарушается толерантность к углеводам вплоть до развития сахарного диабета. Во время криза могут наступить фибрилляция желудочков, острая сердечно-сосудистая недостаточность с отеком легких, геморрагический инсульт, что приводит к летальному исходу. В случае злокачественных феохромоцитом наблюдается их метастазирование в печень, легкие, кости.

Гиперпаратиреоз. Регистрируется у 30% больных МЭН 2-А. В его основе лежит гиперплазия, аденоматоз, неоплазия главных клеток паращитовидных желез. Соотношение лиц мужского и женского пола с данной патологией при МЭН 2-А примерно одинаковое. Ранние клинические признаки при синдроме заключаются в жалобах больных на отсутствие аппетита, незначительное снижение массы тела, подташнивание, неприятные ощущения в мезогастрии. Реже наблюдаются почечные колики в результате отхождения солей, мелких конкрементов. Предполагают возможность одновременного развития С-клеточной гиперплазии ЩЖ с микроочагами медуллярной карциномы, сопровождающейся гиперсекрецией кальцитонина, и гиперплазии (неоплазии) клеток паращитовидных желез, приводящей к гиперпродукции ПТГ. Клиническая симптоматика гиперпаратиреоза зависит в некоторой степени от соотношения в организме этих гормонов, участвующих в регуляции кальциевого обмена и оказывающих противоположные метаболические эффекты.

Клинические проявления гиперпродукции паратгормона при МЭН 2-А, порой, даже более смазанные, чем в случае МЭН-1, из-за высокой концентрации кальцитонина в крови. Больных могут беспокоить жалобы на общую слабость, подташнивание, депрессивные состояния, реже почечные колики в результате отхождения мелких конкрементов, солей. Течение гиперпаратиреоза при МЭН 2-А отличается торпидным характером, отсутствием выраженного желудочно-кишечного синдрома. Выраженность диффузной остеопении/остеопороза умеренная. Гиперпаратиреоз в случае МЭН 2-А не приводит к развитию гиперкальциемических кризов, наблюдаемых при первичном гиперпаратиреозе. Однако подобные состояния возможны при массивном метастатическом остеолитическом процессе в костях у больных с последними стадиями медуллярной карциномы, которая является основным компонентом МЭН 2-А. Клиническая картина отличается вариабельностью проявлений синдрома и различным прогнозом у больных членов одной семьи.

Медуллярная карцинома щитовидной железы. Самая частая патология у больных с МЭН 2-А. Регистрируется практически во всех слу-

чаях. Соотношение лиц мужского и женского пола одинаково. Ранее большинство больных обращалось за помощью тогда, когда помимо узлового образования в одной или обеих долях щитовидной железы пальпировались увеличенные плотные шейные лимфатические узлы. В 25% случаев больные жалуются на диарею. При большой распространенности процесса и наличии метастазов в переднее средостение, где они могут достигать размеров 5—10 см, появляются загрудинные боли, затруднение при вдохе, одышка при ходьбе и покое.

У 45% больных медуллярная карцинома при МЭН 2-А метастазирует в легкие, у 35% — в печень, у 48% — в кости, у 6% — в мягкие ткани, у 3% — в мозг. Метастазы в позвоночник с интенсивными болями, расплавлением позвонков и компрессионными переломами, приводящими к повреждению спинного мозга и развитию параличей, в прошлом были типичным осложнением у больных МЭН 2-А.

По мере прогрессирования патологического процесса развивается раковая кахексия, возможны легочные кровотечения, печеночная желтуха, полиорганная недостаточность. При отсутствии лечения быстро наступает летальный исход.

Клинические проявления МЭН 2-В типа

Характеризуется симптомокомплексом, включающим медуллярную карциному ЩЖ, феохромоцитому, гиперпаратиреоз и множественные невромы слизистых оболочек. Больные с МЭН 2-В часто имеют марфаноподобный фенотип. Возможны разнообразные аномалии скелета — кифоз, сколиоз, впалая грудь, полая стопа и др. Обращают на себя внимание своеобразные черты лица: псевдопрогнатизм за счет мягких тканей, толстые губы, вывернутые веки. МЭН 2-В может сочетаться с нейрофиброматозом Реклингхаузена, дивертикулезом и ганглионейроматозом кишечника, гиперкортицизмом, обусловленным эктопической продукцией АКТГ-подобных пептидов.

Наличие специфических черт лица (псевдопрогнатизм), марфаноподобного фенотипа, разрастаний на слизистых оболочках губ, век, языка позволяет заподозрить синдром невром слизистых оболочек или МЭН 2-В уже на ранних стадиях заболевания. Имеют в виду и значительно более агрессивный рост медуллярной карциномы у больных МЭН 2-В в сравнении с МЭН 2-А. В некоторых случаях уже на 1-м году жизни ребенка диагностируют метастатическую форму медуллярной карциномы.

Стадия развернутой клинической симптоматики. Множественные невромы слизистых оболочек описаны во всех диагностированных

случаях МЭН 2-В. Часто обнаруживаются уже в детском возрасте. Характерные разрастания слизистых губ, век, полости рта, конъюнктивы, роговицы, языка по мере роста больного прогрессируют. Отмечаются множественные невромы на слизистых желудочно-кишечного тракта. Часто диагностируют дивертикулез кишечника.

Медуллярная карцинома. Как правило, двусторонняя, мультицентрическая, отличается быстрым прогрессированием. Медуллярная карцинома ЩЖ часто диагностируется параллельно с регионарными либо отдаленными метастазами. Период выживания у таких больных намного короче, чем при МЭН 2-А. Без профилактической экстирпации ЩЖ в раннем детском возрасте мало кто из них достигает взрослого возраста.

Феохромоцитома. У больных МЭН 2-В наблюдаются чаще множественные двусторонние феохромоцитомы. Несмотря на то что опухоль может локализовываться только с одной стороны, характерные гистопатологические изменения хромаффинной ткани медуллярного слоя наблюдаются в обоих надпочечниках.

Гиперпаратиреоз. Существуют единичные случаи данного заболевания при МЭН 2-В, в то время как при МЭН 2-А эта патология регистрируется у трети больных.

Описаны сочетания МЭН 2-В с нейрофиброматозом Реклингхаузена, синдромом Кушинга. Последний был обусловлен гиперпродукцией АКТГ-подобных субстанций опухолью ЩЖ.

Диагностический алгоритм при МЭН-2

Клиническое RET-тестирование, использование технологий молекулярной медицины в пресимптоматической диагностике становится основным методом верификации преклинических стадий МЭН 2.

Клинический диагноз МЭН 2-А вероятен в случае выявления у больного не менее двух слагаемых синдрома. Однако следует учитывать возможность поэтапного появления после медуллярной карциномы клинических проявлений гиперпаратиреоза и феохромоцитомы. Поэтому диагноз МЭН 2-А может быть предположительным даже в случае диагностирования одного из перечисленных заболеваний у пациента с семейным анамнезом МЭН 2-А и наличием герминативных RET-мутаций, затрагивающих RET экзоны 10,11,13,14,15 и 16.

Чаще наблюдается сочетание медуллярной карциномы ЩЖ (имела место практически во всех известных случаях) и гиперпаратиреоза (15–30%).

Генетический скрининг и наблюдение за родственниками больных с МЭН 2-А позволяют улучшить прогноз данной патологии.

При диагностике одного либо двух составляющих МЭН 2-В имеют в виду возможность поэтапного появления других компонентов, а также помнят про особую агрессивность медуллярной карциномы и других компонентов синдрома у лиц с герминативными RET-мутациями, ассоциированными с МЭН 2-В.

Медуллярная карцинома щитовидной железы. Диагностическим критерием данной патологии может быть выявляемый высокий подъем содержания кальцитонина сыворотки крови в ответ на внутривенное введение пентагастрина (0,5 мкг/кг) или глюконата кальция (15 мг/кг) при умеренно повышенном (либо даже нормальном) исходном уровне этого гормона. Определение высоких значений концентрации кальцитонина в плазме крови (в норме < 100,0 нг/л) всегда диктует необходимость проведения диагностического поиска медуллярной карциномы.

Для визуализации опухоли и ее метастазов используют ПЭТ-томографию с глюкозой, меченной иттрием, иммуносцинтиграфию, КТ, ЯМР. Медуллярная карцинома обычно поражает обе доли и чаще локализуется в верхних полюсах ЩЖ, мультифокальна. При сцинтиграфии характерно сниженное накопление изотопов йода. С диагностической целью выполняют ТАБ ЩЖ и регионарных лимфатических узлов, иммуногистохимическое, цитологическое, молекулярное исследование биоптатов.

С внедрением RET-тестирования потеряли свое диагностическое значение методы оценки содержания в крови пептидов, генетически связанных с кальцитонином (соматостатина, производных проопиомеланокортина, бомбезина) и косвенно отражающих увеличенный секреторный потенциал С-клеток, определение повышенного уровня ТГ/Tg (> 100–150 нг/мл), раково-эмбрионального антигена.

Диагноз медуллярной карциномы наиболее вероятен, когда помимо гиперкальцитонинемии обнаруживают узловое образование в одной или нескольких долях щитовидной железы (в том числе с метастазами в регионарные лимфатические узлы).

Дифференциальную диагностику медуллярной карциномы при МЭН 2-А проводят со спорадическими случаями болезни, вариантами заболевания, сочетающимися с опухолями из β- и не-β-клеток поджелудочной железы. Тщательное генетическое обследование (RET-мутаций, наличие родственников с МЭН 2-А, выявление аутосомно-доминантного наследования), диагностирование еще одного из заболеваний, составляющих МЭН 2-А, позволяет верифицировать диагноз и оценить фенотип-генотип ассоциации.

Гиперпаратиреоз. Диагноз данного заболевания при МЭН 2-А типа основывается на тех же критериях, которые описаны для гиперпара-

тиреоза в случаях МЭН-1. Более мягкая клиническая симптоматика, торпидное течение заболевания, часто умеренная гиперкальциемия, а также выявление его сочетания с медуллярной карциномой позволяют исключить диагноз первичного гиперпаратиреоза у обследуемого больного. Уровень общего кальция в крови может незначительно превышать верхнее значение нормы (2,55 ммоль/л) и колебаться в пределах 2,55–3,55 ммоль/л.

Для дифференциальной диагностики гиперкальциемии применяется проба с тиазидовыми диуретиками. У здоровых лиц уровень кальциемии может превысить верхнюю границу нормы в 1-й день с последующей нормализацией на 2-й день, несмотря на продолжающийся прием гипотиазида. В случае же гиперпаратиреоза гиперкальциемия не снижается. Проба с индометацином в дозе 75–140 мг/сут в течение 7 дней проводится для исключения вторичной гиперкальциемии при остеолитических метастазах злокачественных опухолей (нормализация гиперкальциемии). При гиперпаратиреозе с исходными значениями гиперкальциемии > 3,25 ммоль/л нормализации данного показателя не наступает. В диагностических целях может использоваться фармакологический тест с гидрокортизоном в дозе 100–200 мг/сут в течение 10 дней. В случае вторичной гиперкальциемии при саркоидозе, миеломной болезни, лимфогранулематозе, лимфоме, метастазах злокачественных опухолей в кости содержание кальция снижается до нормальных значений. При гиперпаратиреозе за этот промежуток времени нормализации показателя не наступает. Содержание неорганического фосфора в крови при гиперпаратиреозе у больных с МЭН 2-А часто < 0,87 ммоль/л. Уровень паратгормона в плазме крови, определяемый радиоиммунологическим методом, превышает 1900 нг/л (по С-концу). Суточная экскреция цАМФ с мочой обычно также повышена (> 10 мкмоль/сут). Содержание щелочной фосфатазы — > 92 Е/л.

Топическая диагностика гиперпаратироза при МЭН 2-А типа часто малоинформативна. С целью визуализации паращитовидных желез используют КТ, ЯМР-томографию, сканирование с ^{75}Se. Визуализация аденом паращитовидных желез возможна при размерах более 2–3 мм.

Феохромоцитома. Диагностическое значение в верификации диагноза феохромоцитомы при МЭН 2-А, помимо выявления характерной клинической симптоматики с артериальной гипертензией и кризами, имеет определение концентрации норадреналина и адреналина в крови и величины их суточной экскреции с мочой в период криза и вне.

При топической диагностике хромаффином учитывают их преимущественно билатеральный и мультифокальный характер,

а также злокачественный в 10% случаев. Выполняют сцинтиграфию с мета-^{131}I -бензилгуанидином.

Согласно общепринятому международному протоколу, у новорожденных из семей с анамнезом спорадических и наследуемых случаев медуллярной карциномы ЩЖ, компонентов МЭН-2, в обязательном порядке проводят RET-типирование. Дальнейшая тактика ведения зависит от характера герминативных мутаций — профилактическая тиреоидэктомия до достижения возраста 2–3 лет, либо более спокойное наблюдение за пациентом.

Современный диагностический протокол не ставит на первое место измерения сывороточного кальцитонина между 1-м и 2-м годом жизни во время скринирующих обследований в группах риска (до и через 5 и 10 мин после внутривенного введения пентагастрина в дозе 0,5 мкг/кг массы тела; тест положительный, если повышен базальный уровень кальцитонина либо величина кальцитонинемии после введения пентагастрина превосходит контрольные уровни колебаний данного гормона).

Лечебная и профилактическая тактика при МЭН 2-го типа

Современный лечебный протокол основывается на результатах RET-тестирования. Стандартный подход заключается в проведении профилактической тиреоидэктомии в возрастном интервале 5–10 лет у асимптомных детей с положительным заключением о наличии герминативных RET-мутаций, за исключением индивидуумов с M918T или A883F-мутациями, ассоциированными с МЭН 2-В, когда профилактическая тиреоидэктомия проводится ранее 3 лет. Данная стратегия особенно верна при высокопенетрантных мутациях в кодонах 918, 883 и 664, либо семейном анамнезе раннего дебюта медуллярной карциномы.

При верификации диагноза на стадии развернутой клинической симптоматики у больных МЭН-2 сначала удаляют феохромоцитомы (чаще выполняют двусторонние адреналэктомии), затем осуществляют экстирпацию ЩЖ по поводу медуллярной карциномы с ревизией регионарных лимфатических узлов и паращитовидных желез. При наличии данных о латентном гиперпаратиреозе либо выявлении гиперплазии или аденомы паращитовидных желез выполняют паратиреоидэктомию.

Медуллярная карцинома. Основной метод лечения данной патологии при МЭН 2-А — тиреоидэктомия (экстрафасциальное удаление всей железы). При наличии метастазов в регионарные лимфатические узлы выполняется операция Крайля (иссекается клетчатка шеи с внут-

ренней яремной веной и грудино-сосцевидной мышцей). Проводится послеоперационная гамматерапия в суммарной дозе 40 Гр (разовая доза 2 Гр). В некоторых случаях осуществляется предоперационная гамматерапия в течение 5 дней укрупненными фракциями в суммарной дозе 20 Гр (разовая доза 4 Гр). После операции контролируется уровень кальцитонина крови. При его возрастании проводится сцинтиграфия скелета с 99m Tc пертехнетатом для выявления метастазов, ЯМР, ПЭТ-томография, КТ (прежде всего грудной клетки и области шеи).

Гиперпаратиреоз. Лечение хирургическое с обязательным удалением всех четырех паращитовидных желез. Симптоматическая коррекция гиперкальциемии проводится в дооперационном периоде (регидратация).

Феохромоцитомы. При наличии множественных феохромоцитом выполняют билатеральную адреналэктомию. В случае солитарной опухоли — унилатеральную. Однако у 3% больных в ближайшие после операции 10 лет приходится удалять оставшийся надпочечник в связи с развитием и в нем опухоли из хромаффинной ткани. Тщательная симптоматическая коррекция артериальной гипертензии проводится в предоперационном периоде. В этих целях используют α-адреноблокаторы (тропафен, регитин). В случае выраженной тахикардии — сочетают с β-адреноблокаторами.

Применяется также β-метилпаратирозин в дозе 1–2 г/сут, который способствует некоторому уменьшению размеров феохромоцитомы, снижает уровень АД, уменьшает содержание катехоламинов в крови.

Если пациенты с МЭН 2-В имеют хромаффиному (особенно при кризовом ее течении), то лечение данного синдрома начинают с удаления этой опухоли, далее выполняют экстирпацию ЩЖ по поводу медуллярной карциномы.

Прогноз МЭН-синдромов 2-го типа

МЭН 2-А. Наличие двух таких тяжелых заболеваний, как медуллярная карцинома ЩЖ и феохромоцитома, определяет серьезность прогноза синдрома МЭН 2-А. Десятилетняя выживаемость среди больных с медуллярной карциномой при МЭН 2-А составляет 47–60%.

Прогноз ухудшается при сочетании медуллярной карциномы и феохромоцитомы, особенно при кризовом течении последней, когда возрастает риск сосудистых катастроф, развития терминальных нарушений сердечного ритма, острой сердечной недостаточности.

МЭН 2-В. У больных МЭН 2-В — наихудший прогноз в группе МЭН-синдромов, что связано с ранним дебютом медуллярной карциномы щитовидной железы (до 3–5-летнего возраста).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Данилова Л.И.* Синдромы множественных эндокринных неоплазий // В кн.: Болезни щитовидной железы и ассоциированные с ними заболевания. — Нагасаки; Минск, 2004. — Гл. 23. — С. 324–356.

2. *Hao W., Skarulis M.C., Simonds W.F. et al.* Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 Variant with Frequent Prolactinoma and Rare Gastrinoma // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2004. – Vol. 89. — № 8. — P. 3776–3784.

3. *Giammarile F., Houzard C., Bournaudet C. et al.* Diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma: clinical value of octreotide scintigraphy in patients with negative high-dose radioiodine scans // Eur. J. Endocrinology. — 2004. Vol. 150. — P. 277–283.

4. *Jimenez C., Habra A.M., Huang Su-Chen Eileen et al.* Pheochromocytoma and Medullary Thyroid Carcinoma: A New Genotype-Phenotype Correlation of the RET Protooncogene 891 Germline Mutation // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2004. — Vol. 89. — № 8. — P. 4142–4145.

5. *Long S.H., Berna M.J., Thill M. et al.* Secretin Receptor and Secretin Receptor variant expression in gastrinomas: correlation with clinical and tumoral features and secretin and calcium provocative tests results // J. Clin. Endocrin. Metab. — 2007. — Vol. 92. — № 11. — P. 4394–4402.

6. *Leboulleux S., Baudin E., Travaglim J.-P., Schlumberger M.* Medullary thyroid carcinoma // Clinic. Endocrinology. — 2004. — Vol. 61. — P. 299–310.

7. *Narendran P., Lado-Abeal J., Moeller L.C., Refetoff S.* ^{99m}Tc-Sesta MIBI scintigraphy of thyroid gland in a patient with primary hyperparathyroidism: unusual features due to coesistence of a thyroid papillary carcinoma // Clinic. Endocrinology. — 2003. — Vol. 59. — P. 823–825.

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

(Холодова Е.А., Мохорт Т.В.)

8.1. Гиперальдостеронизм

Гиперальдостеронизм — это синдром, обусловленный гиперсекрецией минералокортикоидного гормона коры надпочечников — альдостерона, сопровождающийся артериальной гипертензией и выраженными электролитными нарушениями.

Принято выделять первичный и вторичный гиперальдостеронизм. *Первичный* гиперальдостеронизм — следствие первично избыточной продукции альдостерона непосредственно в клубочковом слое коры надпочечников. При *вторичном* гиперальдостеронизме стимуляция продукции избыточного количества альдостерона происходит за счет воздействия патологических факторов, находящихся вне надпочечников. Кроме того, выделяют группу заболеваний, которые характеризуются сходной симптоматикой, не сопровождающейся повышенным уровнем альдостерона (синдромы, имитирующие гиперальдостеронизм).

Первичный гиперальдостеронизм

Этиология и патогенез. Первичный альдостеронизм, впервые описанный Конном в 1956 г., в большинстве случаев — результат автономной солитарной альдостеронпродуцирующей аденомы надпочечников (синдром Конна), реже — макро- или микронодулярной двухсторонней гиперплазии (идиопатический гиперальдостеронизм) или рака

надпочечников. В большинстве случаев выявляется односторонняя аденома надпочечников, обычно небольших размеров (до 3 см в диаметре), встречающаяся с равной частотой с обеих сторон.

Заболевание чаще встречается у женщин (в 2 раза чаще, чем у мужчин), как правило, в возрасте от 30 до 50 лет. Поскольку основной симптом гиперальдостеронизма — артериальная гипертензия, принципиальное значение имеет тот факт, что первичный гиперальдостеронизм выявляют примерно у 1% общей популяции больных с артериальной гипертензией. Причина заболевания неизвестна. Следует помнить, что гиперальдостеронизм, обусловленный гиперплазией клубочковой зоны коры надпочечников, характеризуется сохранением чувствительности к стимуляции ангиотензином II.

Кроме того, выделяют семейный гиперальдостеронизм, подавляемый глюкокортикоидами и с сохраненной чувствительностью к гипофизарному АКТГ (семейный гиперальдостеронизм I типа), который развивается вследствие образования дефектного фермента при кроссинговере генов 11-β-гидроксилазы и альдостеронсинтетазы, расположенных на 8-й хромосоме. В результате указанной поломки оба гена становятся чувствительными к АКТГ и синтез альдостерона инициируется не только в клубочковой зоне, но и в пучковой зоне коры надпочечников, что сопровождается повышением продукции альдостерона и метаболитов 11-дезоксикортикортизола (18-оксокортизола и 18-гидроксикортизола).

Патогенез первичного гиперальдостеронизма связан с избыточным накоплением натрия в сыворотке крови и увеличением экскреции калия с мочой. В результате отмечаются внутриклеточная гипокалиемия и частичное замещение ионов калия в клетке ионами водорода из внеклеточной жидкости, что сопровождается стимуляцией выведения хлора с мочой и обусловливает развитие гипохлоремического алкалоза. Стойкая гипокалиемия приводит к поражению почечных канальцев, которые теряют способность концентрировать мочу, а клинически это сопровождается полиурией, гипостенурией и вторичной полидипсией. Одновременно гипокалиемия ведет к снижению чувствительности к АДГ (антидиуретическому гормону или вазопрессину), что усугубляет полиурию и полидипсию.

В то же время гипернатриемия вызывает задержку воды с развитием гиперволемии и артериальной гипертензии. Принципиален тот факт, что, несмотря на задержку натрия и жидкости, при первичном гиперальдостеронизме не развиваются отеки (феномен ускользания), что объясняется повышением минутного объема сердца, артериальной гипертензией и гипертензионным диурезом.

Длительное наличие гиперальдостеронизма сопровождается осложнениями, обусловленными артериальной гипертензией (инфаркт миокарда, инсульт) и специфической гипертрофией миокарда.

Как указывалось выше, постоянная гиперсекреция альдостерона приводит к прогрессирующей гипокалиемии, что определяет развитие гипокалиемической миопатии, которая проводит к появлению дегенеративных изменений в мышцах.

Клиническая картина. У большинства больных имеется артериальная диастолическая гипертензия, сопровождающаяся головными болями (синдром артериальной гипертензии) и не поддающаяся лечению гипотензивными препаратами в среднетерапевтических дозах. Гипертонические кризы могут провоцироваться тиазидными или петлевыми диуретиками и сопровождаться кардиальной или мозговой симптоматикой. Повышение артериального давления в комплексе с гипокалиемией обусловливает электрокардиографические нарушения: появляется уплощение или инверсия зубца *T*, снижение сегмента *S—T*, удлиняется интервал *Q—T*, появляется выраженная волна (зубец) *U*. Регистрируются сердечные аритмии и экстрасистолия и признаки гипертрофии левого желудочка. При первичном гиперальдостеронизме отеки отсутствуют, в то время как при вторичном отечный синдром является патогенетической основой заболевания.

Гипокалиемия, характерный симптом гиперальдостеронизма, предопределяет развитие мышечной слабости (миопатический синдром), утомляемости и снижение работоспособности. Мышечная слабость резко усиливается при физической нагрузке или внезапно (без причины). При этом степень выраженности слабости в момент приступа ограничивает возможности передвижения или минимальной физической работы. Возможны парестезии, локальные судороги.

В результате нарушения способности почек концентрировать мочу развивается полиурия с гипостенурией, часто сопровождающаяся вторичной полидипсией. Характерный симптом — никтурия с преобладанием ночного диуреза над дневным.

В зависимости от степени проявления перечисленных выше симптомов, возможны различные варианты течения заболевания до установления диагноза:

- кризовый вариант — сопровождается гипертоническими кризами с выраженной нейромышечной симптоматикой (адинамия, парестезии, судороги);
- постоянная форма артериальной гипертензии с постоянной мышечной слабостью, степень которой уступает кризовой форме;

- вариант без значимой артериальной гипертензии с преобладанием в момент криза преходящих нейромышечных расстройств.

Диагностика. Диагностика первичного гиперальдостеронизма включает два обязательных этапа: доказательство гиперальдостеронизма и диагностика нозологической формы заболевания.

Доказательствами первичного гиперальдостеронизма служат следующие показатели:

- уровень сывороточного калия < 3,5–3,6 ммоль/л при отсутствии приема тиазидных, петлевых, калийсберегающих диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в течение 2 недель и не менее чем двукратно (облигатный показатель, который позволяет при уровне калия < 3,0 ммоль/л прекратить исследования на этом этапе и перейти к топической диагностике);
- уровень ренина снижен (активность ренина плазмы);
- уровень альдостерона в крови повышен;
- суточная экскреция метаболитов альдостерона с мочой (альдостерон-18-глюкуронит) повышена.

Перечисленные исследования могут быть использованы при обследовании пациентов с артериальной гипотензией в качестве скрининговых методик для выделения целевой группы и проведения специального обследования. В сложных случаях могут быть использованы фармакодинамические пробы:

- проба с изотоническим раствором хлорида натрия: пациенту в горизонтальном положении вводят 2 л 0,9% раствора хлорида натрия медленно (в течение не менее 4 ч) и после окончания пробы определяют уровень альдостерона, который не снижается при первичном гиперальдостеронизме;
- проба со спиронолактоном: в течение 3 дней пациент получает по 400 мг/сут спиронолактона орально. Повышение уровня калия более чем на 1 ммоль/л подтверждает гиперальдостеронизм;
- проба с фуросемидом: орально пациенту назначают 0,08 г фуросемида. Через 3 ч отмечаются снижение активности ренина плазмы и повышение уровня альдостерона при гиперальдостеронизме;
- проба с 9α-фторкортизолом: в течение 3 дней пациент получает орально по 400 мкг/сут 9α-фторкортизола (кортинефа) и исследуют уровень альдостерона до и после пробы. При двухсторонней гиперплазии клубочкового слоя коры надпочечников

отмечается снижение уровня альдостерона, а при альдостероме снижения уровня альдостерона не отмечается;

- проба с дексаметазоном: применяется для дифференциации глюкокортикоид-подавляемого гиперальдостеронизма, назначение по 0,5–1,0 мг 2 р/сут в течение недели приводит к снижению проявлений заболевания;
- ортостатическая проба (позволяет дифференцировать первичный гиперальдостеронизм с односторонней альдостеромой и двухсторонней гиперплазией надпочечников): после 3–4-часового пребывания пациента в вертикальном положении (стояние, ходьба) оценивают уровень альдостерона и активность ренина плазмы. При автономной альдостероме активность ренина плазмы не изменяется (он остается низким), а уровень альдостерона снижается или изменяется незначительно (в норме активность ренина плазмы и альдостерона повышаются на 30% выше базальных значений).

Косвенные признаки гиперальдостеронизма:

- гипернатриемия;
- гиперкалийурия, гипокалиемия;
- полиурия, изо- и гипостенурия;
- метаболический алкалоз и повышение уровня бикарбоната в сыворотке крови (результат потери ионов водорода с мочой и нарушения реабсорбции бикарбоната), а также щелочная реакция мочи;
- при тяжелой гипокалиемии снижается и уровень магния в сыворотке крови.

Критерии диагноза первичного гиперальдостеронизма включают:

- диастолическую гипертензию в отсутствие отеков;
- сниженную секрецию ренина (низкая активность ренина плазмы) без тенденции к адекватному возрастанию в условиях уменьшения объема (ортостаз, ограничение натрия);
- гиперсекрецию альдостерона, которая недостаточно снижается в условиях увеличения объема (солевая нагрузка).

Как указывалось выше, причина первичного гиперальдостеронизма может быть установлена при проведении некоторых функциональных проб (ортостатическая проба, проба с9α-фторкортизолом). Кроме того, при семейном гиперальдостеронизме, подавляемом глюкокортикоидами и с сохраненной чувствительностью к гипофизарному АКТГ (семейный гиперальдостеронизм I типа) и двухсторонней гиперплазией коры надпочечников, отмечается повышение уровней предшественника в синтезе альдостерона — 18-гидроксикортикостерона

> 50–100 нг/дл и повышение экскреции с мочой 18-гидроксикортизола > 60 мг/сут и 18-оксикортизола > 15 мг/сут. Наиболее выражены указанные изменения при семейном гиперальдостеронизме, подавляемом глюкокортикостероидами.

После верификации гиперальдостеронизма проводится дополнительное обследование, направленное на уточнение нозологической формы первичного гиперальдостеронизма и топической диагностики. В первую очередь проводится визуализация области надпочечников. Преимущественные методы — КТ, МРТ и ПЭТ. Выявляемая двухсторонняя симметричная патология или одностороннее объемное образование в надпочечнике позволяет установить причину первичного гиперальдостеронизма. Следует помнить, что визуализация надпочечников имеет значение только с учетом выявленных метаболических нарушений.

В последние годы перечень возможных доказательств первичного гиперальдостеронизма дополнен возможностью изолированного забора крови из нижней полой вены и надпочечниковых вен с исследованием в пробах уровней альдостерона. Повышение уровня альдостерона в 3 раза считается характерным для альдостеромы, менее чем в 3 раза — служит признаком двухсторонней гиперплазии клубочковой зоны коры надпочечников.

Дифференциальная диагностика проводится со всеми состояниями, сопровождающимися гиперальдостеронизмом. Принципы дифференциального диагноза основаны на обследовании и исключении различных форм гиперальдостеронизма.

Синдромы, имитирующие первичный гиперальдостеронизм, включают ряд заболеваний, характеризующихся артериальной гипертензией и миопатическим синдромом, обусловленном гипохлоремическим алкалозом и невысоким уровнем ренина (псевдогиперальдостеронизм), встречаются редко и обусловлены различными ферментопатиями. При этом отмечается дефицит ферментов, принимающих участие в синтезе глюкокортикостероидов (11-β-гидроксилазы, 11-β-гидроксистероид дегидрогеназы, 5α-редуктазы, P450c11, P450c17). В большинстве случаев синдромы, имитирующие первичный гиперальдостеронизм, проявляются в детском возрасте и характеризуются упорной артериальной гипертензией, а также другими лабораторными признаками гиперальдостеронизма.

Лечение первичного гиперальдостеронизма проводится с учетом причины, его вызвавшей. При выявлении альдостеромы единственным методом лечения служит хирургическое лечение (адреналэтомия). Предоперационная подготовка проводится в течение 4–8 недель

спиронолактоном в дозе 200—400 мг/сут. При односторонней адреналэктомии заместительная терапия глюкокортикостероидами в подавляющем большинстве случаев не показана. Однако артериальная гипертензия может сохраняться приблизительно у 30% прооперированных пациентов.

При подозрении на двустороннюю гиперплазию надпочечников хирургическое вмешательство показано только в тех случаях, когда выраженную и сопровождающуюся клиническими симптомами гипокалиемию не удается купировать медикаментозно спиронолактоном. Двусторонняя адреналэктомия, как правило, не улучшает течения гипертензии, связанной с идиопатической гиперплазией клубочковой зоны надпочечников, поэтому в таких случаях рекомендуется комплексная гипотензивная терапия с облигатным использованием максимальных доз спиронолактона.

При семейном глюкокортикоидподавляемом гиперальдостеронизме используется супрессивная терапия дексаметазоном в дозе 0,5—1,0 мг/сут.

Вторичный гиперальдостеронизм

Этиология и патогенез. Вторичным гиперальдостеронизмом называют повышение продукции альдостерона в ответ на активацию ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы. Интенсивность продукции альдостерона у больных с вторичным гиперальдостеронизмом в большинстве случаев не ниже, чем при первичном гиперальдостеронизме, а уровень активности ренина повышен.

Основные патогенетические особенности вторичного гиперальдостеронизма включают быстрое развитие артериальной гипертензии, отечный синдром различного происхождения, патологию печени и почек с нарушением метаболизма и экскреции электролитов и альдостерона.

При беременности вторичный гиперальдостеронизм развивается в ответ на нормальную физиологическую реакцию увеличения уровня ренина в крови и активности ренина плазмы на избыток эстрогенов и антиальдостероновый эффект прогестинов.

При артериальной гипертензии вторичный альдостеронизм развивается вследствие первичной гиперпродукции ренина либо при его гиперпродукции, обусловленной уменьшением почечного кровотока и почечной перфузии.

Вторичная гиперсекреция ренина может быть следствием сужения одной или обеих главных почечных артерий, вызванного ате-

росклеротическим процессом или фиброзно-мышечной гиперплазией.

Вторичный гиперальдостеронизм может возникать также при редких ренинпродуцирующих опухолях, исходящих из юкстагломерулярных клеток, или гиперплазии юкстагломерулярного комплекса (синдром Бартера), что сопровождается отсутствием изменений в почечных сосудах и верификацией объемного процесса в почке с односторонним (при опухолевом генезе заболевания) повышением активности ренина в крови, забранной селективно из почечных вен. Для подтверждения синдрома Бартера проводят биопсию почек (обнаруживают гиперплазию юкстагломерулярного комплекса).

Повышение скорости секреции альдостерона характерно для больных с отеками различного происхождения. При этом отмечаются определенные различия в патогенезе вторичного гиперальдостеронизма. Так, например, при застойной сердечной недостаточности пусковыми сигналами к избыточной секреции альдостерона служат артериальная гиповолемия и/или снижение артериального давления, а степень повышения секреции альдостерона зависит от тяжести декомпенсации кровообращения. Прием диуретиков может усиливать вторичный гиперальдостеронизм за счет уменьшения объема циркулирующей крови, что проявляется гипокалиемией и последующим развитием алкалоза.

Клинические проявления определяются причиной, вызвавшей указанную патологию (почечная артериальная гипертензия, отеки различного происхождения). Отмечаются сложности в коррекции артериальной гипертензии, обусловленные резистентностью к стандартной терапии.

Клинические проявления синдрома Бартера включают полиурию, обезвоживание и выраженный миопатический синдром, которые развиваются в детском возрасте. Возможно появление судорог, как результата гипокалиемического алкалоза и отставание ребенка в физическом развитии. Артериальное давление не повышается. Заболевание носит семейный характер, поэтому необходим тщательный сбор семейного анамнеза.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Основаны на выявлении патологии, вызывающей вторичный гиперальдостеронизм, снижении уровня калия, повышении уровня альдостерона, повышении активности ренина плазмы. Возможен гипохлоремический алкалоз, а также гипомагниемия. Пробы, предназначенные для верификации автономной секреции альдостерона, отрицательны при вторичном гиперальдостеронизме.

В комплекс обследования включают мероприятия, направленные на подтверждение причины вторичного гиперальдостеронизма (почечная ангиография, сонография или компьютерная томография для визуализации почек, биопсия печени, биохимический анализ крови и др.).

Подтверждение диагноза синдрома Бартера основано на результатах пункционной биопсии и выявлении гиперплазии юкстагломерулярного аппарата почки. Характерны также семейственность заболевания и отсутствие выраженной артериальной гипертензии.

Лечение включает мероприятия, направленные на устранение и минимизацию проявлений основного заболевания. Кроме того, рекомендуется ограничить потребление натрия в диете и использовать антагонист альдостерона — спиронолактон. Гипертензию и гипокалиемию удается купировать назначением спиронолактона в дозах 25—100 мг каждые 8 ч. Длительный прием спиронолактона у мужчин может приводить к развитию гинекомастии, снижению либидо и появлению импотенции. При выявлении ренинпродуцирующей опухоли показано оперативное лечение.

8.2. Гиперкортицизм

Гиперкортицизм — клинический синдром, вызванный избыточной секрецией гормонов коры надпочечников и в большинстве случаев характеризующийся ожирением, артериальной гипертензией, утомляемостью и слабостью, аменореей, гирсутизмом, фиолетовыми стриями на животе, отеками, гипергликемией, остеопорозом и некоторыми другими симптомами. В зависимости от причин заболевания выделяют *тотальный* гиперкортицизм с вовлечением в патологический процесс всех слоев коры надпочечников и *парциальный* гиперкортицизм, сопровождающийся изолированным поражением отдельных зон коры надпочечников.

Этиология и патогенез. Гиперкортицизм может быть вызван различными причинами.

1. Гиперплазия надпочечников:
   - при первичной гиперпродукции АКТГ (гипофизарно-гипоталамическая дисфункция, АКТГ-продуцирующие микро- или макроаденомы гипофиза);
   - при первичной эктопической продукции АКТГ- или КРГ-продуцирующих опухолей неэндокринных тканей.

2. Узелковая гиперплазия надпочечников.
3. Новообразования надпочечников (аденома, карцинома).
4. Ятрогенный гиперкортицизм (длительное применение глюкокортикоидов или АКТГ).

Независимо от причины, вызывающей гиперкортицизм, это патологическое состояние всегда обусловливается усиленной продукцией кортизола надпочечниками. Наиболее часто в клинической практике встречается центральный гиперкортицизм (болезнь Кушинга, болезнь Иценко—Кушинга, АКГТ-зависимый гиперкортицизм), который сопровождается двусторонней (реже односторонней) гиперплазией надпочечников. Реже гиперкортицизм развивается вследствие АКТГ-независимой автономной продукции стероидных гормонов корой надпочечника при развитии в ней опухолей (кортикостерома, андростерома, альдостерома, кортикострома, смешанные опухоли) или при макронодулярной гиперплазии; эктопической продукции АКТГ или кортиколиберина с последующей стимуляцией функции надпочечников. Отдельно выделяют ятрогенный гиперкортицизм, обусловленный использованием глюкокортикоидов или препаратов кортикотропного гормона при лечении различных, в том числе и неэндокринных, заболеваний.

Центральный гиперкортицизм обусловлен повышением продукции кортиколиберина и АКТГ и нарушением реакции гипоталамуса на тормозящее влияние надпочечниковых глюкокортикоидов и АКТГ. Причины развития центрального гиперкортицизма окончательно не названы, однако принято выделять экзогенные и эндогенные факторы, способные инициировать патологический процесс в гипоталамо-гипофизарной зоне.

К экзогенным факторам, воздействующим на состояние гипоталамуса, относят травматические повреждения головного мозга, стрессы, нейроинфекции, а к эндогенным — беременности, роды, лактацию, пубертат, климакс.

Перечисленные патологические процессы инициируют нарушения регуляторных взаимосвязей в гипоталамо-гипофизарной системе и реализуются снижением допаминергических и повышением серотонинергических влияний гипоталамуса, что сопровождается повышением стимуляции секреции АКТГ гипофизам и, соответственно, стимуляцией коры надпочечников с повышением выработки глюкокортикоидов клетками пучковой зоны коры надпочечников. В меньшей степени АКТГ стимулирует клубочковую зону коры надпочечников с выработкой минералокортикоидов и сетчатую зону коры надпочечников с выработкой половых стероидов.

Избыточная продукция надпочечниковых гормонов по закону обратной связи должна тормозить выработку АКТГ гипофизом и кортиколиберина гипоталамусом, но гипоталамо-гипофизарная зона становится нечувствительной к влиянию периферических стероидов надпочечников, поэтому гиперпродукция глюкокортикоидов, минералокортикоидов и надпочечниковых половых стероидов продолжается.

Длительная гиперпродукция АКТГ гипофизом ассоциирована с развитием АКТГ-продуцирующих микроаденом (< 10 мм) или макроаденом (> 10 мм) гипофиза либо диффузной гиперплазией кортикотропных клеток (гипоталамо-гипофизарная дисфункция). Патологический процесс сопровождается узелковой гиперплазией коры надпочечников и развитием симптоматики, обусловленной избытком перечисленных гормонов (глюкокортикостероидов, минералокортикоидов и половых стероидов) и их системным воздействием на организм. Таким образом, при центральном гиперкортицизме первично поражение гипоталамо-гипофизарной зоны.

Патогенез других форм гиперкортицизма (не центрального генеза, АКТГ-независимого гиперкортицизма) принципиально различен. Гиперкортицизм, вызванный объемными образованиями надпочечников, чаще всего бывает результатом автономной продукции глюкокортикостероидов (кортизола) клетками преимущественно пучковой зоны коры надпочечников (приблизительно у 20–25% больных с гиперкортицизмом). Эти опухоли развиваются обычно лишь на одной из сторон, и примерно половина из них — злокачественные.

Гиперкортизолемия вызывает торможение продукции кортиколиберина гипоталамусом и АКТГ гипофизом, в результате чего надпочечники перестают получать адекватную стимуляцию и неизмененный надпочечник снижает свою функцию и гипоплазируется. Сохраняет активность только автономно-функционирующая ткань, в результате чего отмечается одностороннее увеличение надпочечника, сопровождающееся его гиперфункцией и развитием соответствующей клинической симптоматики (рис. 8.1). Причиной парциального гиперкортицизма могут быть андростерома, альдостерома, кортикоэстрома, смешанные опухоли коры надпочечников. До настоящего времени не выяснены окончательно причины гиперплазии или опухолевого поражения надпочечников (рис. 8.2).

АКТГ-эктопический синдром обусловлен тем, что в опухоли с эктопической секрецией АКТГ экспрессирован ген синтеза АКТГ или кортиколибирина, поэтому опухоль внегипофизарной локализации становится источником автономной гиперпродукции пептидов, по-

добных АКТГ или кортиколиберину. Источником эктопической продукции АКТГ могут быть опухоли легких, желудочно-кишечной трубки, поджелудочной железы (бронхогенный рак, карциноид тимуса, рак поджелудочной железы, аденома бронхов и др.). В результате автономной продукции АКТГ или кортиколиберина надпочечники получают избыточную стимуляцию и начинают продуцировать избыточное количество гормонов, что и определяет появление симптоматики гиперкортицизма с развитием клинических, биохимических и рентгенологических признаков, неотличимых от тех, которые вызываются гиперсекрецией гипофизарного АКТГ (рис. 8.3). Ятрогенный гиперкортицизм может развиться вследствие длительного приема препаратов глюкокортикоидов или АКТГ при лечении различных заболеваний, и в настоящее время в связи с частым использованием названных препаратов в клинической практике бывает самой частой причиной гиперкортицизма (рис.8.4.).

В зависимости от индивидуальных особенностей пациентов (чувствительности к глюкокортикоидам, длительности, дозы и схемы назначения лекарственных средств, резервов собственных надпочечников) использование препаратов глюкокортикоидов приводит к супрессии продукции АКТГ гипофизом по закону обратной связи и, следовательно, снижению эндогенной продукции гормонов коры надпочечников с их возможной гипоплазией и атрофией. Длительный прием экзогенных глюкокортикоидов может сопровождаться симптомами гиперкортицизма различной выраженности.

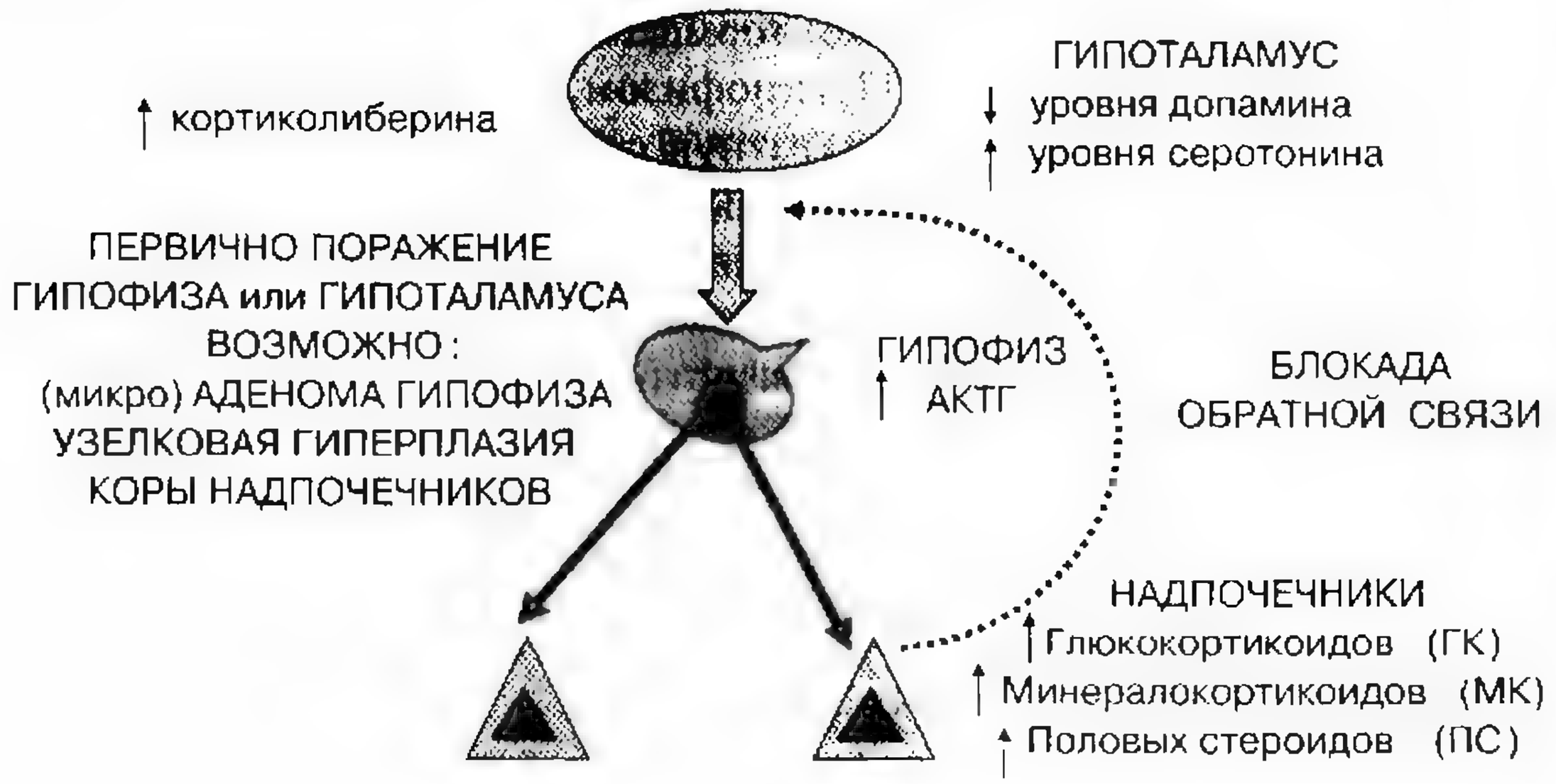


Рис. 8.1. Схема патогенеза центрального гиперкортицизма

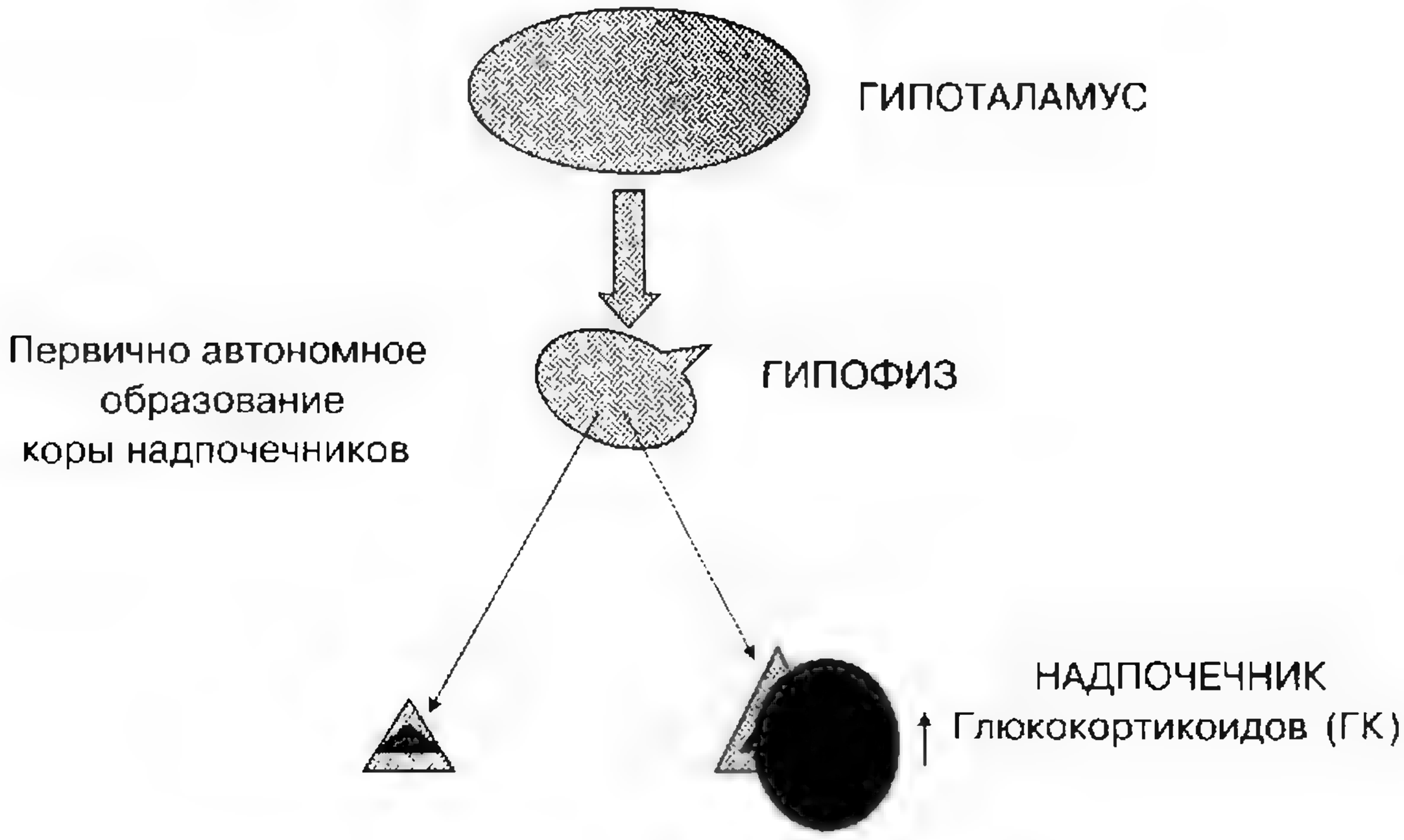


Рис. 8.2. Схема патогенеза АКТГ-независимого гиперкортицизма, обусловленного автономной продукцией глюкокортикоидов

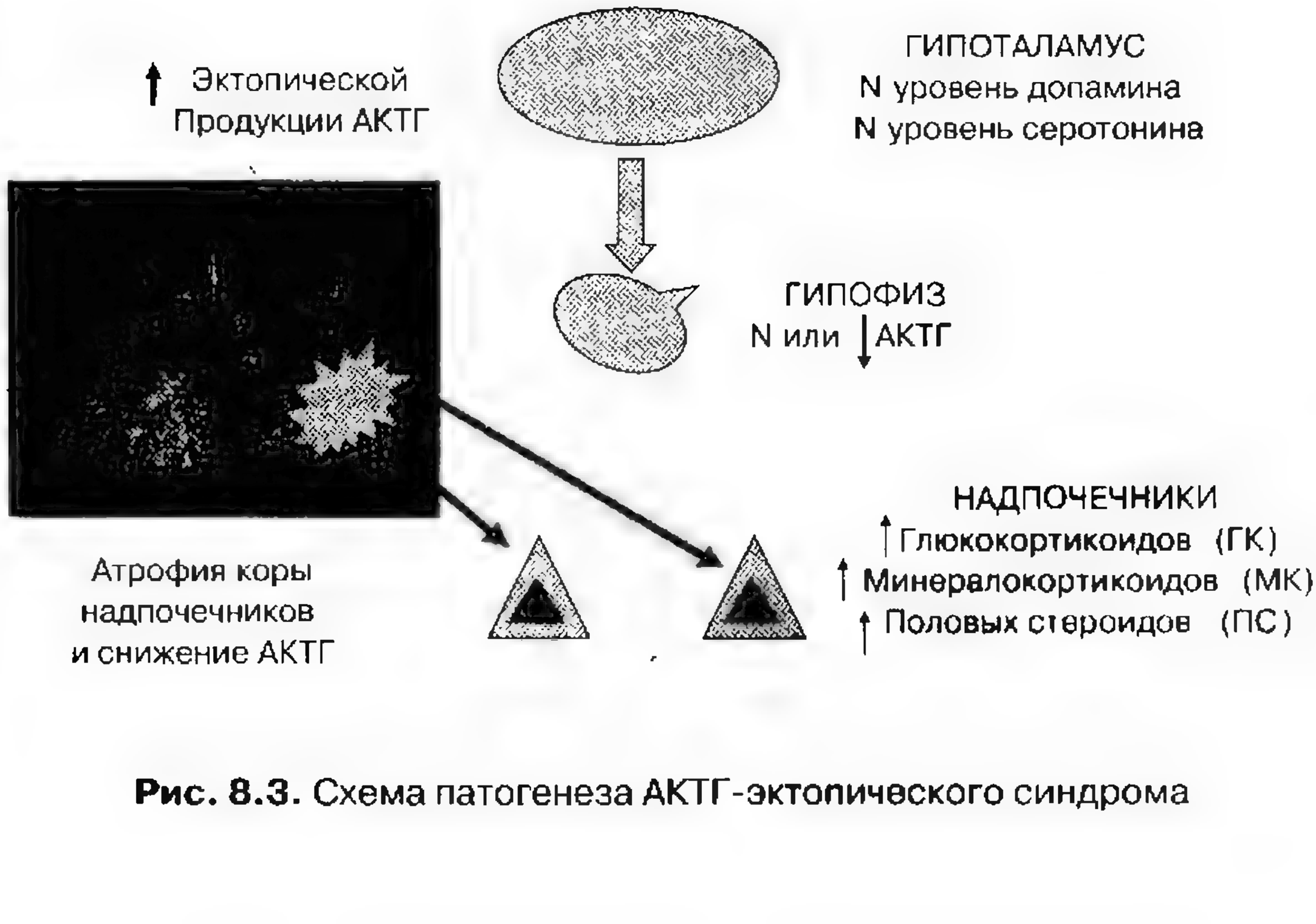


Рис. 8.3. Схема патогенеза АКТГ-эктопического синдрома

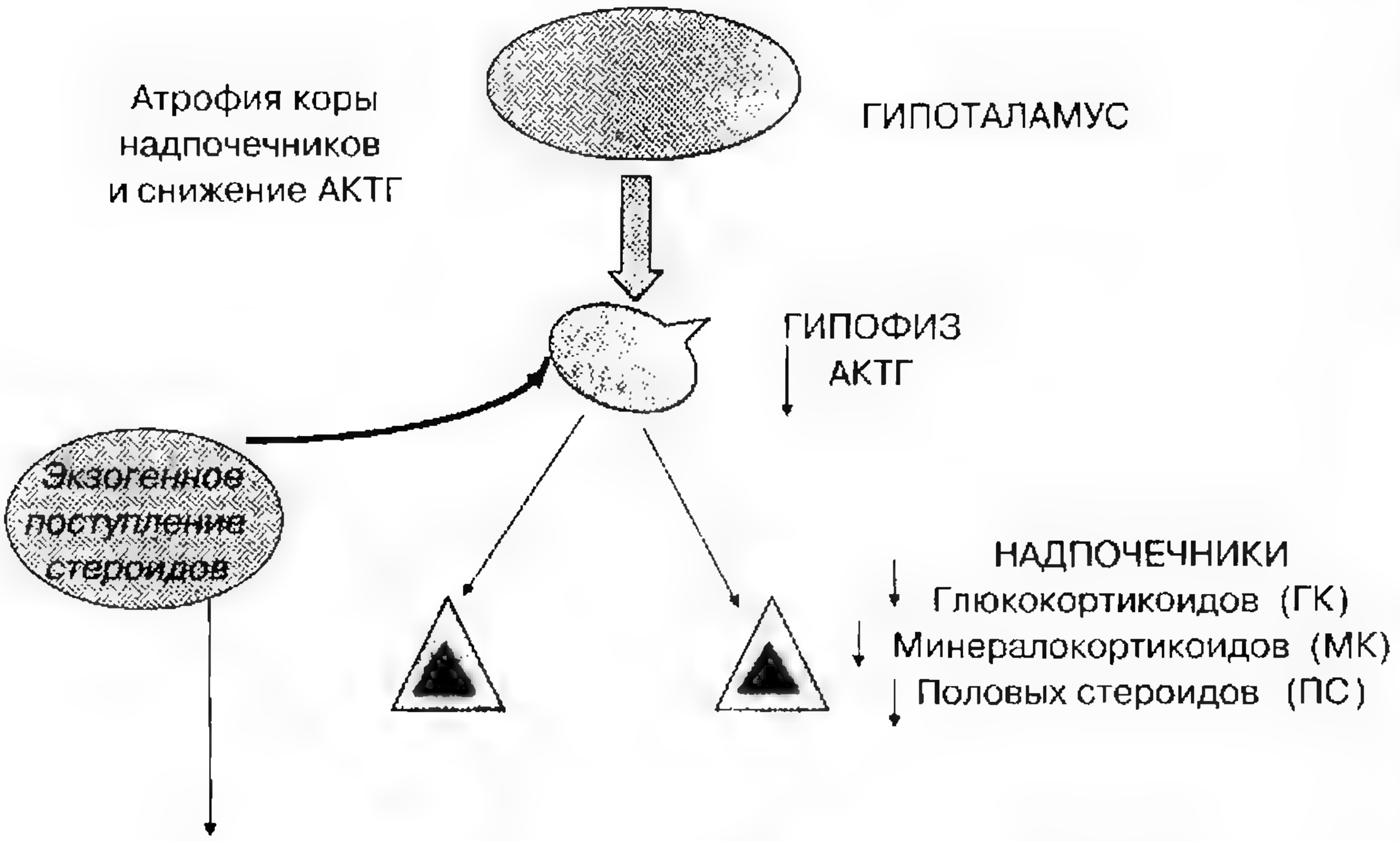


Рис. 8.4. Схема патогенеза ятрогенного гиперкортицизма

Клиническая картина. Клинические проявления гиперкортицизма обусловлены избыточными влияниями глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых стероидов.

Симптомы, обусловленные избыточной секрецией глюкокортикоидов:

- развитие атипичного (диспластического) ожирения с отложением жира в области лица (лунообразное лицо), межлопаточной области, шеи, груди, живота и исчезновением подкожно-жировой клетчатки в области конечностей обусловлено различиями в чувствительности жировой ткани различных участков тела к глюкокортикоидам;
- при тяжелом гиперкортицизме общая масса тела может не соответствовать критериям ожирения, но характерное перераспределение подкожно-жировой клетчатки сохраняется;
- истончение кожи и появление стрий (полос растяжения) багрово-цианотичного цвета на груди, в области молочных желез, на животе, в области плеч, внутренней поверхности бедер вследствие нарушений метаболизма коллагена и разрывами его волокон и достигающих в ширину нескольких сантиметров;
- лицо (лунообразное) имеет багрово-цианотичный цвет при отсутствии избытка эритроцитов, возможно появление акне;
- развитие мышечных гипотрофий и атрофий вследствие нарушения биосинтеза белка и преобладанием его катаболизма,

что проявляется скошенностью ягодиц, мышечной слабостью, нарушением двигательной активности, а также риском появления грыж различной локализации;

- плохое заживление ран из-за нарушения обмена белка;
- в результате нарушений синтеза коллагена и белковой матрицы кости нарушается кальцификация кости, снижается ее минеральная плотность и развивается остеопороз, который может сопровождаться патологическими переломами и компрессией тел позвонков с уменьшением роста (остеопороз и компрессионные переломы позвоночника на фоне мышечных атрофий зачастую бывают главными симптомами, приводящими пациента к врачу);
- возможен асептический некроз головки бедренной кости, реже головки плечевой кости или дистальной части бедренной кости;
- нефролитиаз вследствие кальцийурии и на фоне снижения неспецифической резистентности может стать причиной нарушения пассажа мочи и пиелонефрита;
- клинические признаки язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки с риском желудочного кровотечения и/или перфорации язвы;
- вследствие усиления гликонеогенеза в печени и инсулинорезистентности нарушается толерантность к глюкозе и развивается вторичный (стероидный) сахарный диабет;
- иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов реализуется подавлением активности иммунной системы, снижением сопротивляемости к различным инфекциям и развитием или обострением различных локализаций инфекций;
- артериальная гипертензия со значительным повышением преимущественно диастолического артериального давления по причине задержки натрия;
- изменения психики от раздражительности или эмоциональной неустойчивости до тяжелой депрессии или даже явных психозов;
- для детей характерно нарушение (задержка) роста вследствие нарушения синтеза коллагена и развития резистентности к соматотропному гормону.

Симптомы, связанные с избыточной секрецией минералокортикоидов, обусловлены электролитными нарушениями с развитием гипокалиемии и гипернатриемии, вследствие чего проявляются упорная и резистентная к гипотензивным препаратам артериальная

гипертензия и гипокалиемический алкалоз, вызывающий миопатию и способствующий развитию дисгормональной (электролитно-стероидной) миокардиодистрофии с развитием нарушений кардиального ритма и появлением прогрессирующих признаков сердечной недостаточности.

Симптомы, обусловленные избытком половых стероидов, в большинстве случаев наиболее часто выявляются у женщин и включают появление признаком андрогенизации — угревых высыпаний, гирсутизма, гипертрихоза, гипертрофии клитора, нарушения менструального цикла и нарушения фертильности. У мужчин при развитии эстрогенпродуцирующих опухолей изменяется тембр голоса, интенсивность роста бороды и усов, появляется гинекомастия, снижается потенция и нарушается фертильность.

Симптомы, обусловленные избытком АКТГ, обычно встречаются при АКТГ-эктопическом синдроме и включают гиперпигментацию кожных покровов и минимальное развитие ожирения.

При наличии макроаденомы гипофиза возможно появление «хиазмальных симптомов» — нарушение полей зрения и/или остроты зрения, обоняния и нарушений ликвороотока с развитием упорных головных болей, не зависящих от уровня артериального давления.

Диагностика. Ранние признаки заболевания весьма разнообразны: кожные изменения, миопатический синдром, ожирение, симптомы хронической гипергликемии (сахарный диабет), половая дисфункция, артериальная гипертензия. При верификации гиперкортицизма последовательно проводятся исследования, направленные на доказательство наличия гиперкортицизма при исключении схожих по клиническим проявлениям патологических состояний и верификацию причины гиперкортицизма. Диагноз ятрогенного гиперкортицизма подтверждается по данным анамнеза. В стадии развернутой клинической симптоматики диагностика синдрома гиперкортицизма не представляет трудностей. Доказательным подтверждением диагноза служат:

1. Лабораторные показатели:

- повышение суточной экскреции свободного кортизола с мочой более 100 мкг/сут;
- повышение уровня кортизола в крови более 23 мкг/дл или 650 нмоль/л при мониторировании, так как однократное повышение уровня кортизола возможно также при физической нагрузке, психическом стрессе, приеме эстрогенов, беременности, ожирении, нервной анорексии, использовании наркотиков, приеме алкоголя;

- повышение уровня АКТГ, альдостерона, половых гормонов для подтверждения диагноза гиперкортицизма принципиального диагностического значения не имеет.

2. Косвенные лабораторные признаки гиперкортицизма:
   - гипергликемия или нарушение толерантности к углеводам;
   - гипернатриемия и гипокалиемия;
   - нейтрофильный лейкоцитоз и эритроцитоз;
   - кальцийурия;
   - щелочная реакция мочи;
   - повышение уровня мочевины.

В сомнительных случаях для первоначального скрининга проводятся функциональные пробы:

- определяется суточный ритм кортизола и АКТГ (при гиперкортицизме нарушается характерный ритм максимальным уровнем кортизола и АКТГ в утренние часы и отмечается монотонная секреция кортизола и АКТГ);
- малая проба с дексаметазоном (супрессивный тест Лиддла): дексаметазон назначается по 4 мг/сут в течение 2 дней (0,5 мг каждые 6 ч в течение 48 ч) и подавляет нормальную секрецию АКТГ и кортизола, поэтому отсутствие подавления кортизолемии — критерий гиперкортицизма. Если уровень кортизола в моче не падает ниже 30 мкг/сут, а содержание кортизола в плазме не снижается, устанавливают диагноз гиперкортицизма.

После подтверждения диагноза гиперкортицизма проводятся исследования, направленные на уточнение его причины. Для этой цели обязательны исследования, направленные на визуализацию турецкого седла и надпочечников:

- для оценки состояния турецкого седла рекомендуется использование МРТ или КТ, что позволяет выявить или исключить наличие аденомы гипофиза (оптимальным считается проведение исследования с контрастным веществом);
- для оценки размеров надпочечников рекомендуется КТ или МРТ, селективная ангиография или сцинтиграфия надпочечников с 19-[^{131}I]-йодхолестерином (ультрасонография не позволяет достоверно оценить размеры надпочечников и поэтому не является рекомендуемым методом визуализации надпочечников). Лучшим рентгенологическим способом визуализации надпочечников является КТ, которая вытеснила ранее применявшиеся инвазивные приемы (такие как селективная артериография и венография надпочечников), так как при помощи КТ-сканирования удается не только определить локализацию

опухоли надпочечников, но и отличить ее от двусторонней гиперплазии. Методом выбора для визуализации опухолей надпочечников является использование позитронно-эмиссионной томографии (PET-scan) с аналогом глюкозы 18-флуоро-2деокси-Д-глюкозой (^{18}FDG), избирательно накапливающемся в опухолевой ткани, или ингибитором ключевого фермента синтеза кортизола 11-β-гидроксилазы 11С-метомидатом;

- возможно проведение биопсии надпочечника, однако, несмотря на малый риск осложнений и достаточно высокую точность, исследование проводится все реже, что обусловлено современными методами визуализации надпочечников.

При отсутствии аденомы гипофиза или одностороннего увеличения надпочечника для уточнения причины гиперкортицизма проводится супрессивный тест:

- большой (полный) дексаметазоновый тест (большая проба Лиддла) – назначается 8 мг дексаметазона в сутки в течение 2 дней и учитывается состояние функции надпочечников после дексаметазона. Отсутствие подавления продукции кортизола — критерий автономности секреции гормонов, что позволяет исключить центральный гиперкортицизм, а подавление секреции кортизола расценивается как подтверждение центрального АКТГ-зависимого гиперкортицизма;
- реже используется проба с метопироном (750 мг каждые 4 ч, 6 доз). По результатам пробы у большинства больных с центральным гиперкортицизмом уровень кортизола в моче повышается, а отсутствие реакции указывает на новообразование надпочечников или их гиперплазию, обусловленную АКТГ-продуцирующей опухолью неэндокринной ткани.

3. Дополнительные критерии диагностики:
   - сужение полей зрения (битемпоральная гемианопсия), застойные соски зрительных нервов;
   - ЭКГ с выявлением признаков, характеризующих миокардиодистрофию;
   - костная денситометрия с выявлением остеопороза или остеопении;
   - осмотр гинеколога с оценкой состояния матки и яичников;
   - фиброгастродуоденоскопия для исключения эктопической АКТГ продуцирующей опухоли.

В случае исключения ятрогенного гиперкортицизма, центрального АКТГ-зависимого гиперкортицизма и гиперкортицизма, вызванного опухолью или изолированной гиперплазией надпочечника,

причиной гиперкортицизма, скорее всего, будет АКТГ-эктопический синдром.

Для выявления истинного очага продукции АКТГ или кортиколиберина рекомендуется обследование, направленное на поиски опухоли и включающее визуализацию легких, щитовидной железы, поджелудочной железы, тимуса, желудочно-кишечного тракта. При необходимости выявления АКТГ-эктопированной опухоли возможно использование сцинтиграфии с октреотидом, меченным радиоактивным индием (октреоскан); определение уровня АКТГ в венозной крови, взятой на различных уровнях венозной системы.

Дифференциальная диагностика проводится в 2 этапа. *1-й этап:* дифференциация сходных с гиперкортицизмом по клиническим проявлениям состояний (пубертатный диспитуитаризм, сахарный диабет типа 2 у женщин с ожирением и климактерическим синдромом, синдром поликистозных яичников, ожирение и др.).

При дифференциации следует основываться на приведенных выше критериях диагностики гиперкортицизма. Кроме того, необходимо помнить, что выраженное ожирение при гиперкортицизме встречается редко; более того, при экзогенном ожирении жировая ткань распределяется относительно равномерно, а не локализуется только на туловище. При исследовании функции коры надпочечников у больных без гиперкортицизма обычно выявляются лишь небольшие нарушения: уровень кортизола в моче и крови остается нормальным; не нарушается и суточный ритм его уровня в крови и моче.

2-й этап: дифференциальный диагноз для уточнения причины гиперкортицизма с выполнением перечисленных выше исследований. Следует учитывать, что степень тяжести ятрогенного гиперкортицизма определяется общей дозой вводимых стероидов, биологическим периодом полураспада стероидного препарата и продолжительностью его введения. У лиц, получающих стероиды во второй половине дня или вечером, гиперкортицизм развивается быстрее и при меньших суточных дозах экзогенных препаратов, чем у больных, терапия которых ограничена только утренними дозами или использованием альтернирующей методики. Различия в выраженности ятрогенного гиперкортицизма также определяются различиями активности ферментов, участвующих в деградации введенных стероидов и их связывании.

Отдельной группой для дифференциального диагноза являются лица, у которых при компьютерной томографии (10–20%) случайно обнаруживают надпочечниковые новообразования без признаков гормональной активности (инсенденталомы), которые редко бывают и злокачественными. Диагноз основывается на исключении

гормональной активности по уровню и суточному ритму кортизола и других надпочечниковых стероидов. Тактика ведение инсенденталом определяется в зависимости от интенсивности роста и размера опухоли (карцинома надпочечников редко имеет диаметр менее 3 см, а надпочечниковые аденомы обычно не достигают 6 см).

Лечение. Тактика лечения определяется формой гиперкортицизма.

В случае центрального АКТГ-зависимого гиперкортицизма и выявления аденомы гипофиза преимущественным методом лечения служит селективная транссфеноидальная аденомэктомия, а при макроаденоме — транскраниальная аденомэктомия. Послеоперационный гипокортицизм, несмотря на необходимость заместительной терапии, расценивается как благоприятный эффект, так как адекватная терапия обеспечивает компенсацию и несравнимо более высокое качество жизни по сравнению с гиперкортицизмом.

При отсутствии аденомы гипофиза при центральном АКТГ-зависимом гиперкортицизме используются различные варианты лучевой терапии на область гипофиза. Предпочтительный метод лучевой терапии — протонотерапия в дозе 40–60 Гр.

При отсутствии микроаденомы гипофиза назначают ингибиторы стероидогенеза: производные орто-пара-ДДТ (хлодитан, митотан), аминоглютетемид (ориметен, мамомит, элиптен), кетоконазол (низорал в дозе 600–800 мг/сут до 1200 мг/сут под контролем кортизола).

При отсутствии терапевтического эффекта возможно проведение односторонней и даже двусторонней адреналэтомии (лапароскопической или «открытой»). В последние годы двусторонняя адреналэктомия производится редко в связи с возможным развитием синдрома Нельсона (прогрессирующего роста АКТГ-продуцирующей аденомы гипофиза).

При выявлении объемного образования надпочечника с гормональной активностью, определяющей синдром гиперкортицизма, показано хирургическое лечение с учетом размеров опухоли и ее взаимоотношений с окружающими органами и тканями. При наличии доказательств злокачественного роста адренокортикальной карциномы после хирургического лечения используют химиотерапевтическое лечение ингибиторами стероидогенеза.

Лечение АКТГ-эктопического синдрома проводится в зависимости от локализации и стадии первичной опухоли с учетом тяжести выраженности гиперкортицизма. При наличии метастазов удаление первичной опухоли не всегда обосновано, решение этого вопроса — прерогатива хирургов-онкологов. Для оптимизации состояния больного и ликвидации гиперкортицизма возможно использование терапии ингибиторами стероидогенеза.

При ятрогенном гиперкортицизме необходимо минимизировать дозу глюкокортикоидов или полностью их отменить. Принципиальное значение имеет выраженность соматической патологии, которую лечили глюкокортикоидами. Параллельно можно назначить симптоматическую терапию, направленную на устранение выявленных нарушений. Необходимость симптоматической терапии (гипотензивных препаратов, спиронолактона, препаратов калия, гипогликемизирующих средств, противоостеопоротических средств) определяет тяжесть состояния больного с гиперкортицизмом. Стероидный остеопороз — актуальная проблема, поэтому кроме препаратов кальция и витамина D назначается антирезорбтивная терапия препаратами бифосфонатов (алендронат, ризендронат, ибандронат) или миакальцикомом.

Прогноз определяется формой гиперкортицизма и адекватностью проведенного лечения. При своевременном и правильном лечении прогноз благоприятный, однако тяжесть гиперкортицизма определяет степень негативности прогноза.

Основные риски негативного прогноза:

- возможное развитие и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии (инфаркт, инсульт, недостаточность кровообращения);
- остеопороз с компрессией тел позвонков, патологические переломы и нарушения двигательной активности вследствие миопатии;
- сахарный диабет с его «поздними» осложнениями;
- иммуносупрессия и развитие инфекций и/или сепсиса.

С другой стороны, прогноз при опухолевых формах гиперкортицизма зависит от стадии опухолевого процесса.

8.3. Гипокортицизм

Синдром гипокортицизма (хроническая недостаточность коры надпочечников) обусловлен недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников при повреждении (первичный гипокортицизм) или нарушениях гипоталамо-гипофизарной регуляции (вторичный и третичный гипокортицизм).

Этиология и патогенез. *Первичной гипокортицизм* (болезнь Аддисона). Предрасполагающие факторы — аутоиммунные заболевания различного характера с вовлечением в процесс коры надпочечников, туберкулезный процесс, амилоидоз, ВИЧ-инфекция, сифилис и гриб-

ковые заболевания. Причиной гипокортицизма могут быть метастазы раковых опухолей. Наследственная предрасположенность реализуется через нарушения в системе иммунного контроля. Имеется ассоциация с антигенами системы $HLAB_8$ и DW_3, DR_3, A_1.

В основе первичного гипокортицизма лежит атрофия коры надпочечников, чаще всего как следствие аутоиммунного процесса (аутоиммунный адреналит). При этом нарушается иммунологическая толерантность к ткани коры, которая сопровождается развитием органоспецифических реакций. Тканевую специфичность определяют антигены, содержащиеся в клеточных структурах коры надпочечников. При попадании их в кровь образуются антитела к ключевому ферменту стероидогенеза — 21-гидроксилазе, которые служат специфическими маркерами заболевания.

При гистологическом исследовании в коре надпочечников выявляются атрофия паренхимы, фиброз, лимфоидная инфильтрация, преимущественно в клубочковой или пучковой зонах. В связи с этим уменьшается число клеток, продуцирующих глюкокортикоиды (кортизол) и минералокортикоиды (альдостерон).

Вторичная недостаточность коры надпочечников развивается при опухолях головного мозга, после перенесенных операций, травматических повреждений мозга, при аутоиммунном гипофизите, тромбозе кавернозного синуса, после массивных кровотечений. В основе патогенеза — недостаточная секреция кортикотропина. Обычно сочетается с недостаточностью других тропных гормонов гипофиза (гонадотропины, тиротропин). При длительном лечении глюкокортикоидными препаратами различных заболеваний также развивается вначале вторичная недостаточность коры надпочечников с угнетением секреции кортикотропина по закону обратной связи. Длительная терапия может привести к атрофии коры надпочечников.

Третичный гипокортицизм возникает при уменьшении секреции кортиколиберина вследствие опухоли или ишемии гипоталамической области, после лучевой терапии, операций, при нервной анорексии, интоксикации.

Клиническая картина. Ранние признаки: утомляемость и слабость во второй половине дня, повышенная чувствительность к действию солнечных лучей со стойким загаром, снижение резистентности к инфекциям и затяжное течение простудных заболеваний, ухудшение аппетита. Развернутая клиническая симптоматика весьма типична и характеризуется пигментацией кожи и слизистых оболочек от золотистого до сероватого оттенков, особенно в местах трения (подмышечные впадины, паховая область, кисти и локти, губы и слизистая оболочка

полости рта, рубцы и шрамы). Отмечаются стойкая артериальная гипотензия, тахикардия, диспептические расстройства, боли в животе, похудание, резкая мышечная слабость, затрудняющая передвижение даже медленным шагом.

Специфические признаки: повышенная потребность в соли и склонность к гипогликемическим реакциям. Клинические симптомы обусловлены недостатком глюкокортикоидов (мышечная слабость, диспептические расстройства, похудание, гипогликемия), минералокортикоидов (потребность в соленой пище, артериальная гипотензия) и повышенной секрецией меланоцитотропина (проопиомеланокортина). Выраженные клинические признаки развиваются при повреждении более 80% ткани коры надпочечников.

Первичный гипокортицизм может сочетаться с кандидозом, гипотиреозом, аутоиммунным тиреоидитом, токсическим зобом, сахарным диабетом 1-го типа. При вторичном и третичном гипокортицизме клиническая симптоматика менее выражена, пигментации, как правило, нет. Четкие признаки заболевания могут появиться только при стрессовых ситуациях.

Диагностика. Диагностические критерии: пигментация, похудание, артериальная гипотензия (особенность которой — неадекватная реакция на физическую нагрузку в виде снижения АД), снижение содержания кортизола в плазме крови (< 100 нмоль /л), повышение уровня калия (> 5 ммоль/л), снижение уровня натрия в сыворотке крови (< 130 ммоль /л), высокий титр антител к 21-гидроксилазе, гипогликемия, повышение содержания кортикотропина > 100 нг/мл при первичном гипокортицизме и снижение его при вторичном.

В начальных стадиях для верификации диагноза применяются функциональные пробы: проба с синактеном-депо (синтетический аналог кортикотропина пролонгированного действия).

Методика пробы следующая: внутримышечно вводится 1 мг препарата после забора крови для исследования базального уровня кортизола. Повторное исследование крови на содержание кортизола проводится через 24 ч.

Признаком первичного гипокортицизма считается отсутствие повышения содержания кортизола в крови после стимуляции синактеном. При вторичном гипокортицизме концентрация кортизола заметно возрастает.

Тест с длительной стимуляцией надпочечников синактеном-депо проводится внутримышечно ежедневно в течение 5 дней в дозе 1 мг. Свободный кортизол в суточной моче определяют как до введения препарата, так и в течение 1-го, 3-го и 5-го дней стимуляции коры

надпочечников. У здоровых людей содержание свободного кортизола в суточной моче увеличивается в 3—5 раз от исходного уровня. При вторичной недостаточности, напротив, в 1-й день стимуляции синактеном-депо может не произойти увеличения содержания свободного кортизола в суточной моче, а в последующие 3-и и 5-е сутки он достигает нормальных значений.

Дифференциальная диагностика проводится с состояниями, сопровождающимися гиперпигментацией, слабостью, артериальной гипотензией, похуданием.

Диффузный токсический зоб. Общие признаки: слабость, похудание, пигментация. Отличия токсического диффузного зоба: артериальное систолическое давление повышено, а диастолическое снижено (увеличение пульсового АД), аппетит повышен, мелкий тремор пальцев рук, увеличение щитовидной железы, возможна мерцательная аритмия.

Гемохроматоз. Общие признаки: гиперпигментация, мышечная слабость. Отличия гемохроматоза: наличие цирроза печени, гипергликемия, повышение уровня железа в крови. Однако обязательно исследование кортизола крови, так как может быть сочетание гематохроматоза и гипокортицизма.

Хронический энтероколит. Общие признаки: слабость, похудание, боли в животе, гипотензия, анорексия. Отличия хронического энтероколита: частый жидкий стул, изменение копрограммы, сезонный характер обострения, эффект от ферментной терапии.

Невротические синдромы. Общие признаки: слабость, анорексия, тахикардия. Отличия: артериальное давление нормальное или отмечается его лабильность, нет пигментации и похудания, слабость в утренние часы и улучшение самочувствия вечером, непостоянство симптомов.

Лечение основано на стимуляции синтеза собственных гормонов и заместительной гормональной терапии под контролем следующих параметров: АД, масса тела, цвет кожных покровов, уровень кортизола и кортикотропина, содержание калия и натрия в крови. Показана диета с повышенным содержанием углеводов (не менее 60%), достаточным количеством поваренной соли, белка и витаминов; общая калорийность пищи должна быть на 20—25% выше обычной.

Если удается достигнуть компенсации состояния (по указанным далее критериям) назначением аскорбиновой кислоты в дозе 1,5 до 2,5 г/сут, больные не нуждаются в постоянной гормональной терапии (обычно при латентной форме). В таких случаях стероидные гормоны (глюкокортикоиды) назначаются только на период стрессовых ситуаций (заболевание, тяжелая физическая нагрузка, нервное перенапряжение, хирургическое вмешательство).

В случае сохранения признаков болезни на фоне приема аскорбиновой кислоты назначаются гормоны с преимущественно глюкокортикоидной активностью, предпочтительнее натуральные — кортизон, кортизона ацетат. Доза кортизона ацетата подбирается индивидуально до достижения признаков компенсации (от 25 до 50 мг/сут).

Если не удается компенсировать состояние глюкокортикоидными гормонами, к лечению добавляют минералокортикоиды — кортинеф (флоринеф, 0,1—0,2 мг/сут). Необходимо избегать передозировки для предотвращения задержки жидкости и развития синдрома артериальной гипертензии.

Критерии клинической компенсации:

- стабилизация массы тела;
- нормализация АД;
- устранение пигментации кожи и слизистых оболочек;
- восстановление мышечной силы.

Показатели гормонально-метаболической компенсации:

- базальный уровень кортизола плазмы > 350 ммоль/л;
- уровень калия — 4,0—4,5 ммоль/л;
- уровень натрия — 135—140 ммоль/л;
- гликемия от 4,5 до 9,0 ммоль/л в течение суток.

Главное в заместительной терапии хронической недостаточности коры надпочечников — достижение и сохранение клинико-гормональной компенсации заболевания.

Помимо заместительной терапии назначается этиопатогенетическое лечение, которое зависит от причины, вызвавшей болезнь. При аутоиммунном генезе больные получают курсами 1—2 раза в год иммунокорригирующие препараты для стимуляции Т-супрессорной функции клеточного звена иммунитета.

С целью подавления антителообразования к ферменту 21-гидроксилазе периодически увеличивается доза глюкокортикоидов (особенно при интеркуррентных заболеваниях, когда повышается активность аутоагрессии). При туберкулезной этиологии назначается специфическая противотуберкулезная терапия. В этих случаях контроль над ее продолжительностью и характером осуществляется врачом-фтизиатром. Показано назначение анаболических стероидов.

Острая недостаточность коры надпочечников

Неотложное критическое состояние, возникающее при резком снижении содержания гормонов коры надпочечников или при внезапном повышении потребностей в них, не подкрепленной адекватной секрецией.

ников заключается в отсутствии ригидности мышц живота, гипонатриемии, лейкопении без увеличения палочкоядерных элементов в формуле нейтрофилов крови.

Пищевая интоксикация. Общие признаки: тошнота, рвота, жидкий стул, снижение АД, дегидратация. Отличие заключается в отсутствии указания на употребление недоброкачественной пищи, нормальных показателях копрограммы и неэффективности бактерицидных и ферментных средств.

Внутреннее кровотечение. Общие признаки: острое начало с выраженной общей слабостью, бледностью кожных покровов, резкое падение АД. Отличие в отсутствии признаков прогрессирующей анемии в повторных анализах крови, низкий уровень натрия, гиперкалиемия и гипогликемия.

В случае развития острой недостаточности коры надпочечников при болезни Аддисона отдельно анализируется причина, вызвавшая аддисонический криз.

Лечение. При подозрении на острую недостаточность коры надпочечников показана немедленная госпитализация для проведения интенсивной патогенетической терапии, направленной на коррекцию гормональной недостаточности, электролитных нарушений, обезвоживания, артериальной гипотензии и гипогликемии. Лечение проводится в условиях отделения реанимации.

Недостаточность глюко- и минералокортикоидов компенсируется внутривенным введением в первую очередь препаратов гидрокортизона. Начальная доза гидрокортизона натрия сукцината (солу-кортеф) — 100–150 мг внутривенно струйно (может быть введена и на догоспитальном этапе). Одновременно внутривенно капельно вводится 100 мг гидрокортизона натрия сукцината в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы со скоростью от 50 до 100 капель в 1 мин в течение 3–4 ч.

Суспензия гидрокортизона в дозе 50–75 мг вводится внутримышечно каждые 4–6 ч. В течение 1-х суток общая доза гидрокортизона может быть от 600 до 1000 мг в зависимости от особенностей клинического течения. Контролем для коррекции дозы гидрокортизона служат общее состояние, уровень и стабильность артериального давления, диуреза, уровни гликемии, калия и натрия в крови.

При нестабильном артериальном давлении дополнительно вводится ДОКСА по 1 мл (5 мг) 2–3 раза в течение 1-х суток под контролем уровня натрия и калия в крови.

Для устранения признаков обезвоживания внутривенно вводятся изотонический раствор хлорида натрия и 5% раствор глюкозы в тече-

ние 1-х суток — до 3,5 л. Введение глюкозы наряду с большими дозами гидрокортизона способствует купированию гипогликемии.

Если на фоне введения изотонического раствора натрия не повышается содержание натрия и хлоридов, дополнительно струйно вводится 10% раствор натрия хлорида в дозе 10–20 мл.

С целью стимуляции стероидогенеза в надпочечниках можно вводить внутривенно 5% раствор аскорбиновой кислоты (в капельницу добавляют 50 мл раствора).

Самые неблагоприятные для прогноза 1-е сутки надпочечниковой недостаточности.

На 2-е сутки продолжается интенсивная терапия внутривенным капельным введением гидрокортизона натрия сукцината по 100 мг в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия через 4–6 ч под контролем артериального давления. При систолическом артериальном давлении ниже 100 мл рт. ст. дополнительно назначается ДОКСА внутримышечно по 1мл (5 мг) 1–2 р/сут. Общее количество инфузионной жидкости за 2-е сутки составляет 1,5–3 л под контролем диуреза и артериального давления. В течение 3 суток при стабилизации гемодинамики и электролитного состава крови можно перейти на внутримышечное введение суспензии гидрокортизона в дозе 50–75 мг каждые 4–6 ч, а вместо ДОКСА назначить кортинеф или флоринеф в дозе 0,1–0,2 мг/сут. Одновременно необходимо рекомендовать обильное питье (минеральные хлоридно-натриевые воды, фруктовые соки, чай). Затем в течение 4–5 дней продолжается введение гидрокортизона внутримышечно по 25–50 мг 2–4 раза в день под контролем артериального давления и содержания электролитов в крови. Через 8–10 дней после начала интенсивной терапии можно перевести больного на прием преднизолона внутрь в дозе 15–20 мг/сут в сочетании с кортинефом в дозе 0,1 мг/сут.

После аддисонического криза у пациентов с хроническим гипокортицизмом адекватная доза стероидных гормонов подбирается заново; как правило, она увеличивается.

Профилактика. Для предупреждения острой недостаточности коры надпочечников при травмах, интеркуррентных заболеваниях, при подготовке к хирургическим вмешательствам необходимо увеличить суточную дозу глюкокортикоидов и минералокортикоидов в 2–3 раза, а если больной получал только глюкокортикоиды, добавить кортинеф в дозе 0,1 мг/сут. Во время хирургической операции в условиях общей анестезии и во время родов вводятся внутривенно солу-кортеф (200 мг) или внутримышечно гидрокортизона ацетат — 50 мг каждые 4 ч под контролем АД, уровня калия и кортизола в крови.

Следует помнить, что при длительной заместительной терапии глюкокортикоидами могут развиваться признаки передозировки: повышение артериального давления, резкая прибавка веса с отложением подкожно-жирового слоя в области живота, гипотрофия мышц конечностей, задержка жидкости, гипернатриемия, гипергликемия. Перечисленные признаки служат показанием для уменьшения дозы гормональных препаратов. Однако симптомы передозировки стероидных гормонов устраняются медленно, в течение 4–8 недель.

Часто причиной передозировки бывают длительный прием синтетических глюкокортикоидов, особенно дексаметазона. В связи с этим он не рекомендуется для заместительной терапии хронического гипокортицизма.

При лечении вторичной надпочечниковой недостаточности потребность в суточной дозе гормонов меньше и компенсация достигается приемом только глюкокортикоидов. Если вторичный гипокортицизм сопровождается гипотиреозом, назначение тиреоидных гормонов рекомендуется только на фоне компенсации надпочечниковой недостаточности, так как тиреоидные гормоны ускоряют распад кортизола и их несвоевременное назначение может вызвать острую недостаточность коры надпочечников.

При сочетании гипокортицизма с язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки больному назначаются минералокортикоиды. Если не достигается компенсация надпочечниковой недостаточности, дополнительно назначаются малые дозы глюкокортикоидов в сочетании с антацидными препаратами и анаболическими стероидами.

Если гипокортицизм сопровождается артериальной гипертензией, рекомендуется назначение глюкокортикоидов со слабой минералокортикоидной активностью (преднизолон).

При сочетании гипокортицизма и сахарного диабета рекомендуются минералокортикоиды, не активизирующие глюконеогенез.

8.4. Феохромоцитома

Феохромоцитома (хромаффинома) — опухоль хромаффинной ткани, секретирующая катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин) и локализующаяся в мозговом слое надпочечников или симпатических параганглиях. В зависимости от локализации феохромоцитомы разделяют на надпочечниковые и вненадпочечниковые — параганглиомы.

Феохромоцитомы обнаруживаются у 0,1% больных с артериальной гипертензией. Они служат причиной симптоматической гипертензии, которая исчезает при удалении опухоли. В то же время феохромоцитома может привести к летальному исходу при развитии тяжелого симпатоадреналового криза с высоким неуправляемым артериальным давлением, высоким риском инфаркта миокарда или мозгового инсульта.

Этиология и патогенез. Причины заболевания окончательно не установлены. Известно, что феохромоцитомы развиваются в двух надпочечниках одновременно у 10% больных, в 10% случаев опухоль расположена вне надпочечников и около 10% из них имеют признаки злокачественности. Одиночные феохромоцитомы чаще развиваются преимущественно справа и имеют диаметр менее 10 см.

Около 5–10% случаев феохромоцитома — семейная патология и наследуется как аутосомно-доминантный признак либо самостоятельно, либо в составе другой патологии (множественная эндокринная неоплазия), сочетаясь с гипопаратиреозом, медуллярным раком щитовидной железы, нейрофиброматозом, ретинально-мозжечковым гемангиобластоматозом.

При семейных синдромах чаще встречаются двусторонние надпочечниковые феохромоцитомы.

Генетической основой для наследования феохромоцитомы служат точечные мутации и RET-протоонкогене в длинном плече 10-й аутосомы, кодирующие структуру рецептора тирозинкиназы.

Вненадпочечниковые феохромоцитомы, как правило, имеют существенно меньшие размеры (диаметр менее 5 см), и большинство из них располагается в околопозвоночном пространстве брюшной полости, около 1% феохромоцитом локализуются в грудной полости, 1% — в мочевом пузыре и менее 1% — в области шеи. Возможна локализация феохромоцитомы в перикарде, в головном мозге.

Феохромоцитомы могут иметь признаки злокачественности (феохромобластомы), которую сложно установить по гистологической картине. Злокачественность определяют по местной инвазии в окружающие ткани или отдаленным метастазам. Феохромобластомы метастазируют в печень, кости, легкие и лимфатические узлы.

Патогенез феохромоцитомы реализуется посредством воздействия избытка катехоламинов на органы и системы, среди которых основное место занимают сердечно-сосудистая и нервная. Кроме того, имеет значение качественный состав секретируемых катехоламинов. Механизм выброса катехоламинов из феохромоцитом является результатом изменения кровотока в опухолевой ткани или некроза опухолевой

ткани. Поскольку феохромоцитомы не имеют иннервации, секреция катехоламинов происходит не в результате нервной стимуляции.

Большинство феохромоцитом секретирует норадреналин и, в меньшей степени адреналин. Большинство вненадпочечниковых феохромоцитом секретирует исключительно норадреналин. Изолированная продукция адреналина феохромоцитомами встречается редко, главным образом при МЭН. Продукция дофамина и гомованилиновой кислоты (ГВК) значительно повышается в основном при злокачественных опухолях.

Клиническая картина. Феохромоцитома чаще встречается в среднем возрасте. Характерная особенность феохромоцитом — полиморфность клинических проявлений, однако большинство больных обращаются к врачу по поводу повышения артериального давления, плохо поддающегося обычному лечению, или пароксизмов вегетативной симптоматики, сопровождающихся подъемами артериального давления.

У большинства больных на фоне постоянной гипертензии развиваются симпатоадреналовые кризы. У меньшей части больных артериальное давление повышается только во время приступа. Артериальное давление часто достигает высоких значений, гипертензия иногда протекает злокачественно и резистентна к лечению стандартными гипотензивными средствами. Кризы отмечаются у более половины больных с феохромоцитомой и могут быть как спорадическими, с длительными интервалами (до нескольких недель или даже месяцев), так и частыми. С течением времени частота, продолжительность и тяжесть кризов, как правило, нарастают.

В большинстве случаев криз начинается внезапно и может длиться от нескольких минут до нескольких часов. В то же время приступ может быть спровоцирован любой деятельностью, вызывающей смещение органов брюшной полости (физическая работа, пальпация органов брюшной полости) или переохлаждением. Стресс или психологическое напряжение обычно не провоцируют развитие криза.

Криз характеризуется появлением головной боли, профузного потоотделения, сердцебиения, быстрого подъема артериального давления до угрожающих значений (> 250/130 мм рт ст.), острых болей в области груди и живота с тошнотой и рвотой. Сознание при развитии криза сохранено, пациенты возбуждены и отмечают чувство страха и боязни смерти. Во время приступа может измениться цвет лица (бледность или гиперемия), расширяются зрачки, отмечаются выраженная тахикардия, профузная потливость. Возможно развитие эпилептиформных судорог. После криза отмечается полиурия с отхождением большого количества мочи с низкой относительной

плотностью. Кризы характеризуются парадоксальной реакцией (повышением артериального давления) на стандартную гипотензивную терапию, могут оканчиваться кровоизлиянием в сетчатку, инфарктом миокарда, мозговым инсультом, отеком легких или мозга и летальным исходом.

Кроме развития кризов при длительном течении феохромоцитомы отмечаются симптомы активации метаболизма — значимо снижается масса, возможна гипертермия.

Кардиальные проявления феохромоцитомы характеризуются нарушениями ритма (синусовая тахикардия или синусовая брадикардия, желудочковая экстрасистолия). Возможно появление стенокардии или развитие инфаркта миокарда даже при отсутствии значимого поражения венечных артерий.

Причиной ишемии миокарда считают коронароспазм и повышение потребления кислорода миокардом на фоне избытка катехоламинов.

На электрокардиограмме могут выявляться неспецифические изменения сегмента $S—T$ и зубца T, выраженные U-волны, признаки напряжения левого желудочка и блокада правой и левой ножки пучка Гиса в отсутствии явной ишемии или инфаркта. При длительном течении артериальной гипертензии развивается кардиомиопатия (гипертрофическая с концентрической или асимметрической гипертрофией миокарда), что может сопровождаться сердечной недостаточностью и нарушениями сердечного ритма.

Характерный для феохромоцитомы симптом — ортостатическая гипотензия с возможным коллапсом (вследствие уменьшения объема плазмы и замедления симпатических рефлексов).

Около 50% больных вследствие торможения секреции инсулина и стимуляции продукции глюкозы печенью имеют нарушения углеводного обмена (нарушенную толерантность к глюкозе или вторичный сахарный диабет), которые исчезают после удаления феохромоцитомы. Кроме того, отмечается эритроцитоз (вследствие активации продукции эритропоэтина) и/или повышении гематокрита (из-за уменьшения объема плазмы).

Одной из сравнительно часто встречающихся локализаций вненадпочечниковой феохромоцитомы является ее расположение в стенке мочевого пузыря. Клинически феохромоцитомы мочевого пузыря могут проявляться типичными приступами (кризами) при мочеиспускании и гематурией.

Некоторые лекарственные средства (опиаты, гистамин, АКТГ, глюкагон) могут провоцировать развитие тяжелых кризов, что обус-

ловлено прямой стимуляцией высвобождения катехоламинов из опухоли. Стимулировать развитие криза может также метилдофа, которая способствует повышению артериального давления за счет выделения катехоламинов из увеличенных запасов в нейронах, а также вещества, блокирующие нейрональный захват катехоламинов (трициклические антидепрессанты, гуанетидин) и усиливающие физиологические эффекты эндогенных катехоламинов.

Как указывалось выше, феохромоцитома может быть составляющей семейных синдромов множественной эндокринной неоплазии и сочетаться с медуллярным раком щитовидной железы, гиперпаратиреозом, нейрофиброматозом и др.

В некоторых случаях феохромоцитома может сопровождаться проявлениями гиперкортицизма с избыточной продукцией кортизола и характерными для гиперкортицизма изменениями внешности. Гиперкортицизм в таких случаях обусловлен эктопической секрецией АКТГ феохромоцитомой, либо, еще реже, сопутствующим медуллярным раком щитовидной железы. Возможно повышение продукции альдостерона, не сопровождающееся повышенным уровнем ренина.

Принято считать, что симпатоадреналовый криз при наличии феохромоцитомы характеризуется:

- острым развитием и возможным самопроизвольным купированием криза;
- высоким уровнем артериального давления (> 250/130 мм рт. ст.);
- тахикардией, нарушениями кардиального ритма, тремором, бледностью кожных покровов и расширением зрачков;
- профузной потливостью и гипертермией;
- гипергликемией, глюкозурией;
- отсутствием адекватной реакции на гипотензивную терапию.

По степени выраженности клинических симптомов выделяют 3 стадии развития заболевания:

- 1 ст. — начальная (редкие приступы с короткими кризами);
- 2 ст. — компенсированная (продолжительные приступы с длительностью до 30–40 мин, не чаще 1 раза в неделю с повышением АД до 250 мм рт. ст. с сохранением артериальной гипертензии в межприступный период;
- 3 ст. — декомпенсированная (частые, практически ежедневные приступы с высоким подъемом резистентного к лечению артериального давления).

Диагностика феохромоцитомы проводится в 2 этапа. На 1-м этапе подтверждается диагноз избыточной секреции катехоламинов, а затем, на 2-м этапе проводится топическая диагностика феохромоцитомы.

1-й этап. Диагноз феохромоцитомы считается подтвержденным при наличии характерной симптоматики и обнаружении повышенных количеств катехоламинов в плазме крови, а также катехоламинов или их метаболитов в суточной моче. Считается, что результат анализа может быть информативен при заборе биологического материала в период повышенного артериального давления (криза).

Диагностика основана на определении уровня адреналина и норадреналина плазмы или мочи, ванилилминдальной кислоты (ВМК), метанефринов и неконъюгированных, или «свободных», катехоламинов. Значимость перечисленных показателей практически равноценна, но точность диагностики увеличивается при определении двух из трех этих показателей, хотя для скрининг-метода это и не обязательно.

Адекватность результатов может быть обеспечена при исследовании, проводимом из суточной мочи, а не разовой порции. Кроме того, мочу следует собирать в условиях покоя больного и отмены всех лекарственных препаратов. Особое внимание уделяют отмене ингибиторов моноаминоксидазы и пропранолола, так как их метаболиты приводят к получению ложноположительного результата.

Моча должна быть кислой (для подкисления в емкость для сбора мочи добавляют соляную кислоту), хранится во время и после сбора на холоду. Для феохромоцитомы характерно превышение нормальных значений катехоламинов или их метаболитов в 3 раза и более.

Лабораторное подтверждение феохромоцитомы, как указано, основано в первую очередь на определении высокого уровня катехоламинов.

Метанефрины плазмы — в большинстве лабораторий верхней границей нормы суточной экскреции для метанефринов считается 1,3 мг.

Адреналин и норадреналин плазмы имеют высокую степень вариабельности, что не позволяет с уверенностью основываться на результатах этих исследований для верификации диагноза. Нормальные значения уровня адреналина плазмы — 100 пг/мл, а норадреналина — 500 пг/мл.

Экскреция свободных адреналина и норадреналина с мочой в количестве, превышающем нормативный уровень, служит высокодостоверным методом подтверждения избыточной секреции катехоламинов.

Суточная экскреция с мочой метанефрина выше нормативных значений или ВМК > 7,0 мг/сут с мочой свидетельствует о наличии избыточной секреции катехоламинов. Можно исследовать трехчасовую

порцию мочи, собранную после криза, но такое исследование требует специального пересчета на креатинин мочи.

В сложных случаях исследуют катехоламины в пробах венозной крови, взятой на разных уровнях из нижней и верхней полых вен (в области дренажа опухоли концентрация катехоламинов возрастает).

Таблица 8.1

Нормативные значения некоторых показателей, характеризующих симпатоадреналовую активность

Показатель	Субстрат для оценки	Лаборатория (фирма)	Норма
Метанефрин (общ.)	Плазма	Mayo Medical Laboratories	< 0,5 нмоль/л (< 98 пг/мл)
Метанефрин (общ.)	Моча	Mayo Medical Laboratories	< 6,6 мкмоль/24 ч (< 1,3 мг/24 ч)
Норметанефрин (общ.)	Плазма	Mayo Medical Laboratories	< 0,9 нмоль/л (<165 пг/мл)
Норэпинефрин (норадреналин)	Моча	Mayo Medical Laboratories	< 1005 нмоль/24 ч (< 170 мкг/24 ч)
Эпинефрин (адреналин)	Моча	Mayo Medical Laboratories	< 191 нмоль/24 ч (< 35 мкг/24 ч)
Допамин	Моча	Mayo Medical Laboratories	< 4571 нмоль/24 ч (< 700 мкг/24 ч)
Норметанефрин (св.)	Плазма	Mayo Medical Laboratories	Норма < 112 пг/мл Промежуточные значения > 112–400 пг/мл Положительный уровень > 400 пг/мл
Метанефрин (св.)	Плазма	Mayo Medical Laboratories	Норма < 61 пг/мл Промежуточные значения > 61–236 пг/мл Положительный уровень > 236 пг/мл
Адреналин	Плазма, моча	DRG International Inc (США)	< 100 пг/мл (плазма)
Норадреналин	Плазма, моча	DRG International Inc (США)	< 600 пг/мл (плазма)
Метанефрин	Плазма, моча	DRG International Inc (США)	< 90 пг/мл (плазма)

Для подтверждения диагноза феохромоцитомы используются фармакологические и другие тесты (провокационные и адренолитические), клиническая значимость снижается по мере внедрения в клиническую практику методов определения катехоламинов. Провокационные тесты (пальпаторный холодовой, тест с введением глюкагона, тирамина или гистамина), описанные в литературе, в настоящее время практически не используются, что обусловлено высокой степенью риска развития тяжелых кризов и летальных исходов.

Адренолитические (блокирующие) тесты проводятся для купирования криза и поэтому не только не представляют опасности для пациента, но и служат лечебным мероприятием.

Наиболее достоверным считается тест с α-адреноблокатором (фентоламином). Фентоламин вводят в дозе 5 мг после пробной дозы 0,5 мг. Положительная реакция на фентоламин характеризуется снижением АД, по меньшей мере на 25–35 мм рт. ст. через 2 мин с сохранением эффекта в течение 10–15 мин. Реакции на фармакологический адренолитический тест не следует придавать диагностического значения без лабораторного подтверждения диагноза.

Косвенными лабораторными критериями, характерными для феохромоцитомы, считают:

- гипергликемию и глюкозурию;
- лейкоцитоз, лимфоцитоз, эозинофилию, эритроцитоз в общем анализе крови, особенно в момент криза;
- на ЭКГ отмечаются укорочение интервала *P—Q*, признаки ишемии миокарда, нарушения проводимости и гипертрофии левого желудочка.

2-й этап. Топическая диагностика феохромоцитомы в первую очередь основывается на визуализации надпочечников. Для этой цели могут быть использованы КТ, МРТ, радиоизотопное сканирование с метайод-131-бензилгуанедином, позитронно-эмиссионная томография с аналогом глюкозы 18-флуоро-2-деокси-Д-глюкозой (18FDG), избирательно накапливающейся в опухолевой ткани, или селективной ангиографии, так как феохромоциотомы обычно хорошо васкуляризированы.

Использование ангиографии помогает выявить вненадпочечниковые феохромоцитомы в области живота, так как такие опухоли часто снабжаются крупными аберрантными артериями и хорошо визуализируются при ангиографии.

С учетом инвазивности селективная ангиография используется редко, в сложных диагностических случаях, и позволяет одновременно с визуализацией надпочечников получать образцы крови для опреде-

ления уровня катехоламинов в местах, близко расположенных от места предполагаемой опухоли.

Ультрасонография области надпочечников позволяет оценить размеры надпочечников и выявить их увеличение, однако сонографический диагноз требует подтверждения с использованием названных выше методов.

При необходимости выявления вненадпочечниковой феохромоцитомы используются те же методологические подходы с расширением поля исследования. Кроме того, в зависимости от клинических проявлений опухоль может быть выявлена при сонографии сердца, цистоскопии мочевого пузыря и других исследованиях.

Дифференциальная диагностика. Многообразие клинических проявлений феохромоцитомы предопределяет необходимость дифференцирования схожих симптомов у больных с различной патологией, среди которой главенствующее место занимает артериальная гипертензия. Для исключения феохромоцитомы при артериальной гипертензии у лиц с наличием «гиперадренергических» симптомов (тахикардия, потливость, повышение минутного объема сердца) или с приступами тревоги и беспокойства обычно достаточно произвести анализы, подтверждающие наличие избытка катехоламинов или их метаболитов на фоне приступа или повышения артериального давления.

Повышение артериального давления и экскреции катехоламинов или их метаболитов может наблюдаться при внутричерепных процессах, в частности при опухолях задней черепной ямки или субарахноидальных кровоизлияниях, что сопровождается явными неврологическими нарушениями или эпилепсией. В то же время возможно развитие субарахноидального или внутричерепного кровоизлияния вследствие феохромоцитомы. Приступы эпилепсии обычно предваряются наличием ауры, нарушениями на электроэнцефалограмме и положительной реакцией на противосудорожные средства.

Лечение. После проведения топической диагностики проводится хирургическое лечение, направленное на удаление опухоли — источника гиперпродукции катехоламинов. Поскольку механическая травма опухоли во время ее удаления сопровождается резким подъемом артериального давления, а затем его таким же резким снижением (вплоть до коллапса), следует особое внимание уделять предоперационной подготовке и анестезиологическому пособию во время и после операции.

Основа предоперационной подготовки, обеспечивающей возможность успешного хирургического лечения, — стабильная блокада α-адренорецепторов. С этой целью рекомендуется использование феноксибензамина (Phenoxybenzamine). Обычную начальную дозу — 10 мг

каждые 12 ч — повышают на 10–20 мг через каждые несколько дней до нормализации артериального давления и исчезновения приступов в течение 10–14 дней. Большинству больных достаточно 40–80 мг феноксибензамина в день, хотя в некоторых случаях может потребоваться 200 мг и более. До достижения достаточной α-адренергической блокады феноксибензамином приступы, сопровождающиеся подъемами артериального давления, можно купировать внутривенным введением фентоламина. Возможно использование празозина — избирательного антагониста α_1-рецепторов в дозе 1,5—2,5 мг каждые 6 ч или нитропруссида натрия в среднетерапевтических дозах.

Возможно использование β-адреноблокаторов, которые могут вызывать парадоксальное повышение артериального давления. Оптимальное показание для использования β-адреноблокаторов — наличие стойкой тахикардии и аритмии.

Предпочтительна открытая, а не лапароскопическая операция, так как открытое вмешательство обеспечивает большие возможности ревизии вероятных мест локализации вненадпочечниковых феохромоцитом.

В процессе хирургического вмешательства необходимо непрерывно контролировать артериальное, центральное венозное давление и проводить кардиомониторирование.

Гипертензия и нарушения ритма сердца чаще всего возникают во время вводного наркоза, интубации и манипуляций на опухоли.

Гипотензию во время операции лучше купировать возмещением объема, чем введением вазоконстрикторов.

Для купирования приступа используют внутривенное введение фентоламина, нитропруссида или, при пароксизмальной тахикардии или желудочковой эктопии, — пропранолол.

В случаях метастазирования или неоперабельности опухоли вследствие местной инвазии опухоли, а также у больных с интеркуррентными заболеваниями, препятствующими оперативному вмешательству, требуется длительное симптоматическое медикаментозное лечение. В настоящее время практических способов разрушения опухоли облучением или химиопрепаратами нет.

Прогноз первично определяется, с одной стороны, характеристикой опухоли (доброкачественная или злокачественная), а с другой стороны, своевременностью диагностики и отсутствием осложнений артериальной гипертензии (инфаркта миокарда, нарушений мозгового кровообращения, сердечной недостаточности и др.).

Полное удаление феохромоцитомы приводит к исчезновению гипертензии примерно у 75% больных. У остальных повышение арте-

риального давления сохраняется, но артериальная гипертензия значительно лучше корригируется стандартными антигипертензивными средствами. Сохранение повышенного артериального давления объясняется либо одновременно существующей гипертонической болезнью, либо необратимыми изменениями сосудов, развившимися под действием катехоламинов.

Частота рецидивов менее 10%, однако с учетом природы феохромоцитомы заболевание может сопровождаться множественным ростом доброкачественных опухолей, что требует повторного лечения. При злокачественной феохромоцитоме 5-летняя выживаемость менее 50%.

Литература

1. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М.* Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. — М.: Медицина, 2002. — 752 с.

2. Внутренние болезни. В 10 кн. Кн. 9 / Пер. с англ.; Под ред. Е. Браунвальда. - - М.: Медицина, 1997. — 464 с.

3. *Дедов И.И., Мирова Е.И., Вакс В.В.* Надпочечниковая недостаточность (этиология, патогенез, клиника, лечение): Метод. пособие для врачей. — М.: Колор Ит Студио, 2000. — 56 с.

4. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В.* Эндокринология: Учебник для студентов медицинских вузов. — М.: Медицина, 2000.

5. *Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г.* Основы эндокринологии. — М.: Медицина, 2000. — 504 с.

6. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 2004.

7. *Штерн Н., Так М.* Болезни коры надпочечников. Эндокринология / Пер. с англ.; Под ред. Н. Лавина. — М.: Практика, 1999. — 1128 с.

8. *Aimaretti G. et al.* // Clin. Endocrinol. — 2004. –Vol. 61. — P. 320–326.

9. *Allolio B., Hahner S., Weismann D., Fassnacht M.* // Clin. Endocrinol. — 2004. — Vol. 60. –– P. 273–287.

10. *Bae K.T., Fuangtharnthip P., Prasad S.R. et al* // Radiology. — 2003. — Vol. 228. –– P. 735–742.

11. *Bertagna X.* // Adrenal. Cancer. — John Libbey Eurotext, 2006. — 133 p.

12. *Bondanelli M. et al* // J. Neurotrauma. — 2004. — Vol. 21. — P. 685–696.

13. *Bondanelli M. et al.* // Eur. J. Endocrinol. — 2005. — Vol. 152. — P. 679–691.

14. *Burch W.M.* // J. Am. Med. Ass. — 1984. — P. 2002–2004.

15. *Burke C.W.* Primary adrenocortical failure // In: Clinical Endocrinology / A. Grossman (ed.). — Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. — P. 393–404.

16. *Cicerone K.D. et al.* // Arch. Phys. Med. Rehabil. — 2000. — Vol. 81. — P. 1596–1615.

17. *Drake W.M., Trainer P.J.* // In: Endocrinology in Clinical Practice / P.E. Harris et al. (eds). — United Kingdom: Martin Dunitz Ltd., 2003. P. 487–498.

18. *Gibney J. et al.* // J. Clin. Endcrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 2596–2602.

19. *Gross M.G., Shapiro B., Francis I.R.* // J. Nucl. Med. — 1994. — Vol. 35. — P. 1145–1152.

20. *Groves R.W., Toms G.C., Houghton B.J., Monson J.P.* // J. Royal Soc. Med. — 1988. — Vol. 81. — P. 514–516.

21. *Kelestimur F. et al.* // J. Endocrinol. Invest. — 2004. — Vol. 27. — P. RC28–RC32.

22. *Korobkin M., Giordano T.J., Broduer F.J. et al.* // Radiology. — 1996. — Vol. 200. — P. 743–747.

23. *Kreitschmann-Andermahr I. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4986–4992.

24. *Kukuchi A.* // Cancer Sci. — 2003. — Vol. 94. — № 3. — P. 225–229.

25. *Lieberman S.A. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2752–2756.

26. *Popovic V. et al.* // J. Endocrinol. Invest. — 2004. — Vol. 27. — P. 1048–1054.

27. *Riedel M., Wiese A., Schurmeyer T.H., Brabant G.* // Exp. Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 101. — P. 106–111.

28. *Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U.* // Endocrin Rev. — 2000. — Vol. 21. — P. 55–89.

29. *Sorino N., Boscaro M.* // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 1999. — Vol. 28. — P. 211–222.

30. *Williams* // Textbook of Endocrinology. — Foster; Philad; London; Toronto, 1992. — 1711 p.

ВОЗРАСТНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ

(Мрочек Л.Н., Мохорт Т.В.)

9.1. Климактерический синдром у женщин

Климактерический период (КП, климакс, климактерий) — период инволюционных изменений в женской половой сфере, проявляющийся постепенным угасанием, а затем полным прекращением менструальной и генеративной функций. КП проходит несколько фаз:

1. Пременопауза — период, предшествующий прекращению менструаций. Длительность этого периода колеблется от 2 до 8 лет. Диагностические критерии пременопаузы:
   - клинические — изменение менструальной функции по типу олиго-, опсоменореи;
   - эндокринологические — снижение гормональной функции яичников (неполноценная 1-я фаза менструального цикла — гипоэстрогения, отсутствие 2-й фазы цикла — ановуляция);
   - биологические — снижение фертильности.
2. Менопауза — период от последнего маточного кровотечения, обусловленного гормональной функцией яичников, продолжающийся 12 месяцев. Диагностический критерий менопаузы — отсутствие менструации в течение 12 месяцев.
3. Постменопауза — период от последней менструации (менопауза) до полного прекращения функции яичников.
4. Перименопауза — период, объединяющий пременопаузу и первые 2 года после менопаузы.

Патогенез менопаузы. Доминирующая теория наступления КП — недостаточная выработка ингибина старекющими яичниками, которая контролируется геном старения. Снижение уровня ингибина обусловливает постоянное повышение концентрации ФСГ, а впоследствии и ЛГ, что приводит к появлению ановуляторных циклов и полной атрезии фолликулов. Прекращение овуляции нарушает циклическую секрецию эстрадиола и прогестерона, вследствие чего развивается склероз яичников.

Процесс старения яичников начинается после 35-летнего возраста, после 40 лет отмечается заметное его прогрессирование.

После наступления менопаузы прекращается продукция эстрадиола яичниками и основным эстрогеном в организме становится эстрон, который образуется из андростендиона, вырабатываемого главным образом надпочечниками, в результате ароматизации последнего в периферических тканях (жировой, мышечной). Соотношение эстрогенов и андрогенов меняется в сторону последних, развивается относительная гиперандрогения, появляются клинические признаки андрогенизации.

Снижение и прекращение продукции половых стероидов яичниками проводит к функциональным и органическим изменениям тех органов и систем, которые имеют к ним рецепторы: матка, молочные железы, уретра, мочевой пузырь, клетки мозга, миокарда, сосудов и др. Доказана роль половых стероидов в поддержании функции нервной, сердечно-сосудистой, иммунной систем. Неоспорим факт их участия в клеточном синтезе белков, липидов, энергетических комплексов, в поддержании баланса электролитов, активности ферментов.

Изменение секреции половых стероидов у 40–60% женщин приводит к патологическому течению климактерического периода, что ухудшает качество жизни.

Клинические проявления патологического климакса. Выделяют 3 группы симптомов патологического течения КП.

1. *Ранние симптомы*

а) нейровегетативные:

- приливы жара к лицу, голове и верхней половине тела — наиболее часто встречаемый симптом патологического КП. Приливы, как правило, сопровождаются интенсивным покраснением кожи, обильным потоотделением. Продолжительность приливов колеблется от 30 с до 1–2 мин;
- лабильность пульса и артериального давления (повышение) нередко впервые появляется в КП, у части больных носит кризовый характер и сопровождается симптомами

возбуждения симпатических отделов нервной системы (симпатоадреналовые кризы);

- кардиоваскулярным симптомам принадлежит особое место среди жалоб, предъявляемых больными. Возникновению болей в области сердца могут предшествовать нейровегетативные нарушения в виде озноба, онемения конечностей, ощущения нехватки воздуха. Боли локализуются в области левого соска или в III–IV межреберье, нередко сопровождаются нарушениями сердечного ритма. У каждой трети больных климактерическая кардиопатия протекает с начальными признаками ишемической болезни сердца;
- головные боли как симптом патологического КП, наблюдаются у 30% женщин, не имеют четкой локализации (свод черепа, виски, лоб), не связаны с подъемом артериального давления;
- появление ознобов (при нормальной температуре тела), внутреннего дрожания, вестибулопатий, парестезий.

б) обменно-эндокринные:

- нарушение жирового обмена (чаще патологическая прибавка массы тела), как правило, предшествует наступлению климактерии;
- изменение функции эндокринных желез (гипо-, гипертиреоз, сахарный диабет) в КП относят к атипичной форме КС;
- боли в мышцах, суставах.

в) психоэмоциональные:

- снижение работоспособности, утомляемость, плаксивость, раздражительность, агрессии, депрессии, нарушение либидо, сна нередко являются первыми симптомами патологического КП, предшествующими появлению нейровегетативной и обменно-эндокринной симптоматики.

Раннис симптомы патологического КП получили название климактерического синдрома (КС), под которым подразумевается симптомокомплекс, осложняющий физиологическое течение КП.

Степень тяжести КС оценивается по количеству приливов за сутки: легкой степени — до 10; средней — до 20; тяжелой — более 20 приливов в сутки.

Выделяют 3 варианта течения КС. Типичная неосложненная форма КС представляет собой сочетание наиболее характерных признаков патологического климактерия, появляющихся у женщин с отсутству-

ющей соматической патологией. Осложненная форма КС характеризуется тем, что симптомы патологического климакса возникают на фоне имеющейся соматической патологии (артериальная гипертензия, атеросклероз, ИБС, холецистит, язвенная болезнь и др.). При данной форме КС имеет место взаимное отягощение течения симптомов патологического климакса и соматической патологии. К атипичной форме КС относятся симпатоадреналовые кризы, бронхиальная астма, миокардиодистрофия, сахарный диабет, гипер-, гипотироз, возникающие в период климакса.

По данным В.П. Сметник, у 37% женщин КС возникает в перименопаузе, у 40% совпадает с менопаузой, у 21% КС появляется через 1–1,5 года после прекращения менструаций и у 2% — через 3–5 лет после менопаузы.

2. *Средневременные симптомы (возникают спустя 2–3 года после менопаузы)*

   а) генитальные:
   - сухость влагалища, дистрофия вульвы (у 70% женщин);
   - зуд, жжение во влагалище (48%);
   - диспареуния (25%);
   - стойкий атрофический колпит (25%).

   б) урологические:
   - цистальгии (частое, болезненное мочеиспускание, возникает у 16% женщин);
   - непроизвольное мочеиспускание (стресс, недержание мочи, 43%);
   - никтурия (частые ночные позывы к мочеиспусканию), гиперрефлексия («раздраженный мочевой пузырь»), чувство неполного опорожнения мочевого пузыря (12%);

   в) прочие: «сухой» конъюнктивит, ларингит, «сухой» рот.

3. *Поздние симптомы:*

   а) сердечно-сосудистые заболевания;

   б) остеопороз.

Диагностика КС основывается на знании физиологии КП, симптомов патологического климактерия, их взаимосвязи с возрастом женщины.

Лечение. Главное в ведении больных с осложненным течением КП — индивидуальный подход к выбору метода (методов) лечения и определения последовательности проведения отдельных терапевтических мероприятий:

1. Санитарно-просветительная работа. Основная задача ее состоит в достижении адекватной ориентации пациентки в воз-

растных изменениях, происходящих в период климактерия, возможностях предупреждения различных патологических состояний.

2. Психотерапия и аутогенная тренировка должны занимать одно из основных мест в системе лечебно-профилактических мероприятий.
3. Лечебная физкультура оказывает положительное влияние на регуляторные механизмы ЦНС, способствует нормализации гемодинамики (утренняя гимнастика 15–20 мин, групповые занятия 3 раза в неделю по 30–40 мин, ходьба).
4. Рациональное питание, контроль массы тела.
5. Витаминотерапия:
   - витамин А обладает антигонадотропным, антигистаминным действием, способствует ускорению внутриклеточных окислительных процессов. Назначается по 3300 ЕД 2–3 раза в день в течение 20 дней с 10-дневным перерывом (3–6 курсов);
   - витамин Е усиливает действие эстрогенов и прогестерона на гормональнозависимые структуры репродуктивной системы. Назначается по 200–400 мг в день в течение 20 дней с 10-дневным перерывом (3–4 курса);
   - витамин С регулирует липидный обмен, биосинтез стероидных гормонов в яичниках и надпочечниках. Рекомендуемая доза 0,5–1,0 г в день во вторую фазу менструального цикла 7–10 дней (при сохраненным цикле).
6. Иглорефлексотерапия.
7. Физиотерапевтические воздействия: аэро-, гелио-, гидротерапия, подводный массаж, жемчужные ванны, циркулярный душ.
8. Гомеопатические и фитопрепараты (климадинон, климаксан, климактоплан, климакт-Хель).
9. Растительные препараты, нормализующие действие ЦНС (валериана, пустырник и др.).
10. Нейролептические и психотропные препараты назначаются при отсутствии эффекта и прогрессировании симптомов КС, особенно при наличии противопоказаний к заместительной гормональной терапии (ЗГТ), а также длительном его течении на фоне хронических экстрагенитальных заболеваний.
11. Пиперазиновые производные фенотиазинового ряда (френолон, этаперазин, терален, трифтазин) воздействуют на подкорковые структуры ЦНС, оказывая патогенетическое действие.

Указанная группа медикаментозных средств нередко назначается в дополнение к ЗГТ. Лечение следует начинать с минимальной дозы (0,5–1,0–2,5 мг), с оценкой эффекта через 10–14 дней.

12. Парлодел (по 2,5 мг ежедневно в течение 3 недель с перерывами в 10–12 дней) назначаются при атипичном развитии КС, трансформированного из предменструального синдрома и симпатоадреналовых кризах на фоне гиперпролактинемии.

Несмотря на многообразие средств, используемых в лечении патологического климактерического периода, их эффект носит симптоматический характер. Основной патогенетической терапией является заместительная гормональная терапия, которая проводится натуральными эстрогенами и прогестагенами.

Принципы ЗГТ:

1. Используются только натуральные эстрогены.
2. При наличии матки обязательно добавление гестагенов на 10–14 дней в каждом цикле.
3. При удаленной матке возможно применение монотерапии эстрогенами на фоне создания прогестероновой фазы путем назначения прогестагенов 1 раз в 3 месяца в течение 12–14 дней.
4. Продолжительность лечения зависит от цели ЗГТ.

Показания к ЗГТ. Выделяют 2 группы показаний:

- симптоматические, которые предусматривают лечение ранних и средневременных (урогенитальных) симптомов патологического КП;
- профилактические, при которых проводится профилактика поздних осложнений КП — остеопороза у женщин, входящих в группу риска по его развитию, с:
  - факторами риска развития остеопороза (в пременопаузе);
  - ранней и преждевременной менопаузой;
  - искусственной менопаузой как результатом хирургического лечения, рентгено- и радиотерапии.

В настоящее время достоверных данных об эффективности ЗГТ для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний нет.

Абсолютные противопоказания к ЗГТ:

- отягощенный анамнез по раку молочной железы, эндометрия;
- тяжелые нарушения функции печени, почек;
- острые тромбоэмболические осложнения;
- гинекологические кровотечения неясного генеза;

- менингиома;
- беременность.

Относительные противопоказания для ЗГТ:

- миома матки;
- эндометриоз;
- мигрень;
- желчнокаменная болезнь;
- семейная гипертриглицеридемия;
- эпилепсия;
- рак шейки матки (в анамнезе).

При наличии относительных противопоказаний для назначения ЗГТ требуется индивидуальное решение, основанное на определении соотношения преимуществ и риска гормональной терапии. Относительные противопоказания могут потребовать расширения обследования перед началом применения ЗГТ, заключения других специалистов о безопасности терапии, индивидуальный выбор препарата, пути его введения, проведения мониторинга показателей, позволяющих оценивать влияние препаратов в конкретной ситуации.

Перед назначением ЗГТ всем пациентам проводится обследование, включающее:

1. Сбор анамнеза и оценку степени тяжести КС.
2. Объективное обследование: измерение АД, индекса массы тела (ИМТ), исследование молочных желез, гинекологический осмотр.
3. Онкоцитологическое исследование.
4. УЗИ органов малого таза. У женщин, не имеющих менструации, назначение ЗГТ возможно при значении М-эхо до 5 мм.
5. Маммографию.
6. Оценку биохимических показателей крови (холестерин, триглицериды, липопротеиды), коагулограммы.
7. Дополнительные исследования:
   - определение ФСГ, ЛГ, эстрадиола, пролактина, оценка функции щитовидной железы;
   - у женщин с избытком массы тела проводится УЗИ печени, пробы на толерантность к глюкозе, оценка липидограммы;
   - осмотр терапевта, ЭКГ;
   - в ряде случаев пациенткам необходима консультация врача психотерапевта;
   - остеоденситометрия.

Всем женщинам, получающим ЗГТ, указанное обследование проводится 1 раз в год.

Способы введения средств ЗГТ:

- оральный;
- трансдермальный;
- интравагинальный;
- внутримышечный.

Режимы ЗГТ:

1. Монотерапия:
   - монотерапия эстрогенами проводится женщинам с удаленной маткой в непрерывном или циклическом режиме с патологическим течением климактерического периода. На фоне терапии женскими половыми гормонами рекомендуется каждые 3 месяца по 10–14 дней прием гестагенов. Эстриол обладает «тропным» действием к слизистой оболочке мочевого пузыря, влагалища. Применяется при урологических и генитальных симптомах патологического климакса;
   - монотерапия прогестагенами (дюфастон, утрожестан, медроксипрогестерон ацетат — МПА) назначается в перименопаузе женщинам с миомой матки и эндометриозом, дисфункциональными маточными кровотечениями либо после удаления матки, придатков по поводу эндометриоза.
2. Комбинированная терапия (эстроген и прогестаген) в циклическом режиме показана женщинам в перименопаузе с сохраненной маткой:
   - двухфазные препараты — прерывистый циклический режим (климен, климонорм, цикло-прогинова, дивина);
   - двухфазные препараты — непрерывный режим (фемостон 1/10, 2/10);
   - двухфазные препараты с пролонгированной эстрогеновой фазой — непрерывный режим (дивитрен);
   - трехфазные препараты — непрерывный режим (трисеквенс, триаклим).
3. Монофазная комбинированная терапия (эстроген и прогестаген) в непрерывном режиме показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой (клиогест, паузогест, климодиен, анжелик). Данный режим ЗГТ рекомендуется также женщинам, перенесшим гистерэктомию по поводу аденомиоза, внутрибрюшного эндометриоза с тяжелыми формами КС.

Двух- и трехфазные препараты назначаются женщинам с патологическим течением климактерического периода в перименопаузе, с ранней и преждевременной менопаузой при интактной матке. При доминировании в клинической картине изменений сердечно-сосудис-

той системы и липидного спектра крови предпочтение следует отдавать препаратам, в состав которых входит микродозированный прогестерон (комбинации эстрожель—утрожестан, климара—утрожестан, эстрофем—утрожестан) или прогестагенный компонент, относящийся к производным прогестерона (фемостон) или дроспиренона (анжелик). Для профилактики и лечения остеопороза, а также у женщин с миомой матки, эндометриозом и другими эстроген-индуцированными заболеваниями показаны средства, имеющие в своем составе производные 19-нортестостерона (климонорм, паузогест, клиогест, климодиен).

4. Другие препараты: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов: ралоксифен, тиболон — обладают эстрогенным, гестагенным, андрогенным эффектом. Применяются у женщин в постменопаузе в непрерывном режиме для лечения симптомов патологического КП, профилактики остеопороза.

9.2. Возрастной андрогенный дефицит у мужчин

Возрастной андрогенный дефицит у мужчин — это биохимический синдром, возникающий в зрелом возрасте и характеризующийся недостаточностью андрогенов в сыворотке крови, сопровождающийся или не сопровождающийся снижением чувствительности организма к андрогенам, что может привести к значительному ухудшению качества жизни и неблагоприятно сказаться на функциях многих систем организма (определение Международного общества по изучению пожилых мужчин (The International Society for The Study of the Aging Male — ISSAM для «Androgen Deficiency in the Aging Male» — ADAM)).

Европейская ассоциация урологов использует другой термин: поздно проявляющийся гипогонадизм, или возрастной гипогонадизм (Late-Onset Hypogonadism). Термины «андропауза» и «мужской климакс» неправильны и клинически неприемлемы, так как возрастные изменения по своей сути не пауза, они нарастают в динамике. Однако указанные термины адекватно отражают процессы эмоциональных и психических изменений, которые, будучи связаны с возрастом в целом, связаны также со значительными гормональными нарушениями, поэтому многие специалисты до настоящего времени продолжают их использовать.

Предлагают выделять 2 принципиально различных подхода к определению возрастного дефицита андрогенов:

- снижение секреции тестостерона ниже нормальных значений, т.е. абсолютный дефицит тестостерона;
- снижение уровня тестостерона по отношению к предыдущими периодами жизни, но не выходящее за пределы нормальных значений, т.е. относительный дефицит тестостерона.

Этиология и патогенез. В отличие от женщин, у мужчин не наблюдается резкого окончания репродуктивной функции, но происходит постепенное (начиная с 30—40 лет) (рис. 9.1) снижение уровня половых гормонов, и в первую очередь тестостерона. Так, с возрастом у здоровых мужчин отмечается снижение уровня общего тестостерона, свободного тестостерона, эстрона, дигидроэпиандростерона, дигидроэпиандростерона-сульфата и повышается секреция ЛГ, ФСГ, пролактина, секс-связывающего глобулина (глобулина, связывающего половые гормоны) и дигидротестостерона. Уровень общего тестостерона снижается в среднем на 1,6% в год, свободного — на 2,8%, при этом на 1,3% ежегодно возрастает уровень глобулина, связывающего половые стероиды, что вносит дополнительный вклад в снижение биодоступной фракции тестостерона (рис. 9.2). Кроме того, отмечается изменение амплитуды пульсов ЛГ в сторону снижения и урежения.

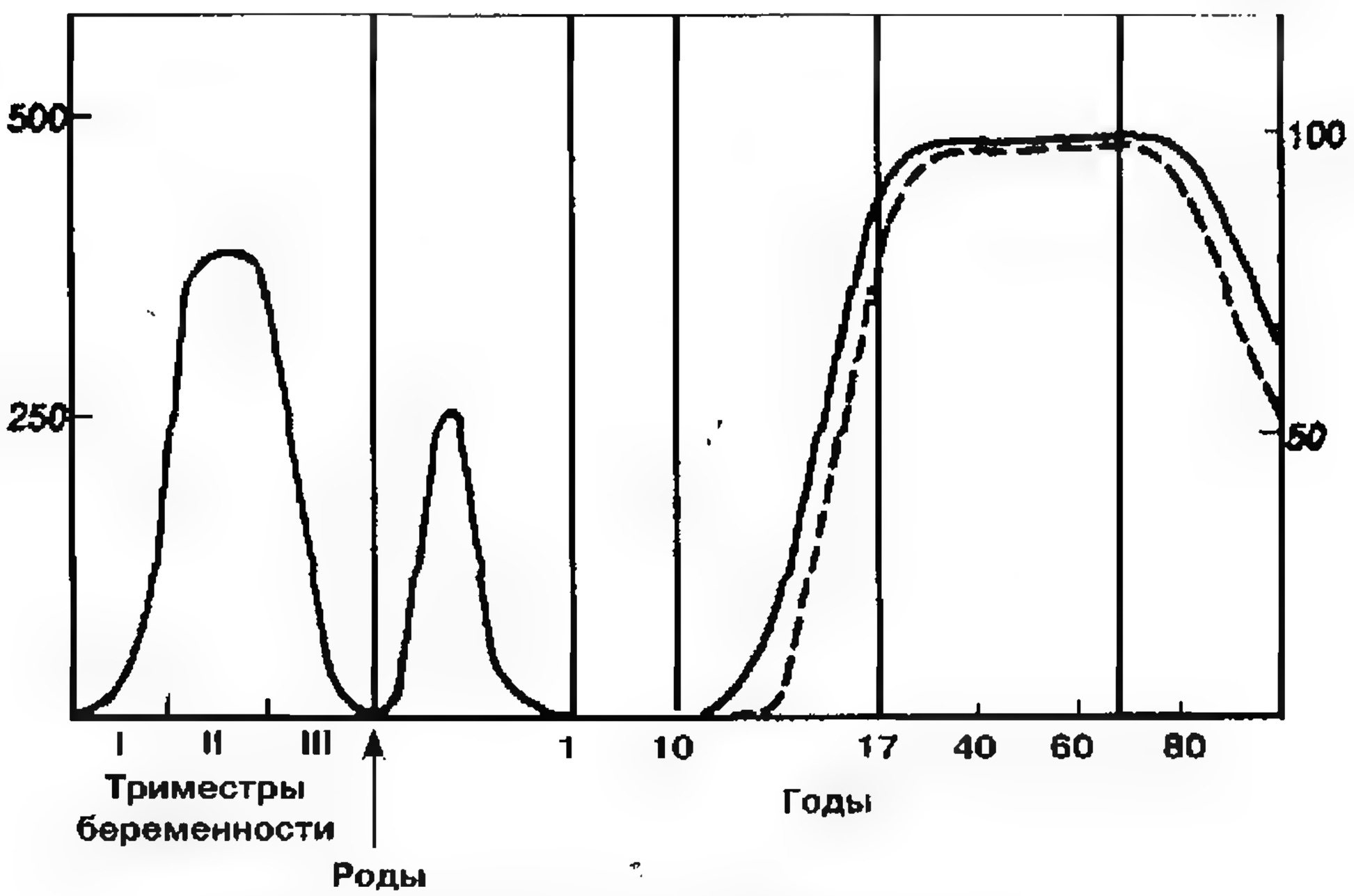


Рис. 9.1. Возрастной андрогенный дефицит: стадии половой жизни мужчины

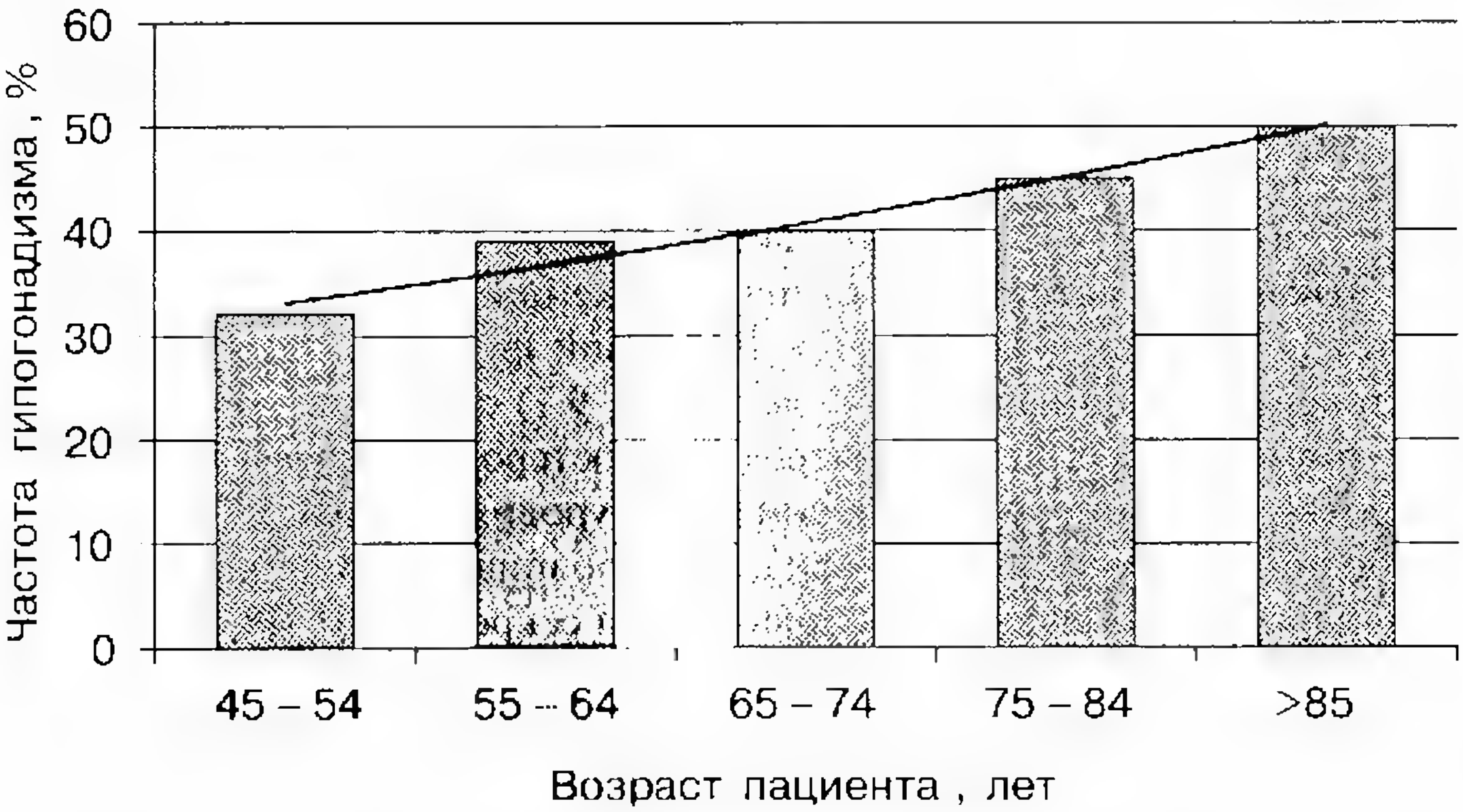


Рис. 9.2. Распространенность дефицита тестостерона увеличивается с возрастом

Перечисленные изменения — составные общего процесса старения, сопровождающегося изменениями в гипоталамо-гипофизарной системе, надпочечниках, оси гормон роста — инсулиноподобный фактор роста 1, шишковидной железе, щитовидной железе и гонадах.

Развитие возрастного андрогенного дефицита обусловлено в первую очередь морфологическими изменениями в тестикулах, которые сопровождаются снижением числа клеток Лейдига за счет активации процессов апоптоза; фиброзом базальной мембраны канальцев яичка; тканевой гипоксией вследствие уменьшения перфузии яичек.

По данным различных авторов, перечисленные изменения в яичках активно прогрессируют с возраста после 40 лет, однако уменьшение количества клеток Лейдига начинается гораздо раньше, после достижения максимума к 20 годам.

Несмотря на прогрессивное нарастание изменений в тестикулярной ткани, сперматогенная и гормонпродуцирующая функции яичек сохраняются, так как доля сохранной ткани остается достаточной.

Кроме того, возрастной андрогенный дефицит сопряжен с нарушениями в гипоталамо-гипофизарной системе, что подтверждается отсутствием выраженного повышения гонадотропинов, в частности ЛГ, характерного для первичного гипогонадизма. Отсутствие не повышения уровня ЛГ, а выявление снижения амплитуды пульсов ЛГ и их

урежения свидетельствует о наличии изменений в гипоталамо-гипофизарной зоне, что подтверждается тестами с введением гонадолиберин-рилизинг-гормона и хорионического гонадотропина, когда введение препарата не приводило к восстановлению секреции тестостерона у пожилых. Не вызывает сомнений, что размеры гипофиза (по данным МРТ) прогрессивно уменьшаются с возрастом за счет общего объема и вертикального размера.

Патогенез возрастного андрогенного дефицита в основном опосредован дефицитом влияния андрогенов на периферические ткани (сердечно-сосудистая система, скелет, жировая и мышечная ткань, головной мозг), физиологические функции и метаболические процессы (липидный спектр, иммунный статус). В то же время нельзя исключить вклад дефицита различных других гормонов, например, гормона роста, в развитие симптоматики возрастного андрогенного дефицита, так как для старения характерно системное изменение гормонопоэза.

Клинические проявления возрастного андрогенного дефицита разнообразны (табл. 9.1). Специфические ранние проявления отсутствуют, так как развитие медленно поступательное. Зачастую превалирующая симптоматика заставляет пациентов обращаться к врачам различных специальностей, так как не связывается с андрогенным дефицитом. С учетом действия андрогенов, дефицит тестостерона вызывает сексуальные и психологические проблемы, вазомоторные нарушения и «метаболический синдром», которые обусловлены изменениями в центральной и вегетативной нервной системе, сердечно-сосудистой и мочеполовой системах, опорно-двигательном аппарате, эндокринной системе.

Жалобы, характеризующие вовлечение в патологический процесс центральной и вегетативной нервной системы, включают утомляемость, снижение умственной активности и работоспособности, неуравновешенность (беспокойство, подавленность), лабильность со склонностью к депрессиям, отсутствие уверенности в себе, расстройства сна, нарушения когнитивной функции, повышенную потливость и «приливы жара». У 40% пациентов появляются ангиоспастические боли (головные, в области сердца), которые сопровождаются повышением артериального давления, «приливами», тахикардией, потливостью. Со стороны половой функции многие мужчины отмечают снижение либидо, эректильной, копулятивной и генеративной функций, учащенное мочеиспускание. Часто первым, на что обращают внимание пациенты, является уменьшение частоты ночных эрекций.

Таблица 9.1

Клинические проявления андрогенной недостаточности

Органы	Проявления андрогенной недостаточности
Половая система	Снижение либидо, ЭД, уменьшение яркости оргазма, уменьшение полового оволосения, уменьшение объема и плотности яичек
Центральная нервная система	Повышенная раздражительность, снижение способности к концентрации внимания, когнитивных функций, памяти, депрессия, бессонница
Кости, мышцы, кожа, жировая ткань	Снижение мышечной массы и силы, увеличение количества жировой ткани, остеопороз, снижение тонуса и толщины кожи («дряблость» кожи), гинекомастия
Другие органы	Вазомоторные нарушения (внезапная гиперемия лица, шеи, верхней части туловища, чувство жара — «приливы», колебания уровня артериального давления, кардиалгии, головокружения, чувство нехватки воздуха, повышенная потливость)

При осмотре больные, как правило, имеют избыточную массу тела, ложную гинекомастию. Отмечаются сухость и атрофия кожи, появление морщин, уменьшение секреции сальных желез, диффузное поредение волос (особенно в местах вторичного оволосения), уменьшается мышечная масса. У больных появляются боли в костях, обусловленные развитием вторичной остеопении или остеопороза.

Доказано изменение строения тела при дефиците андрогенов: отмечается увеличение количества жировой ткани. У пациентов появляется избыточное отложение жира в области бедер, живота, грудных желез (ложная гинекомастия) и увеличивается количество висцеральной жировой ткани, что в конечном итоге приводит к формированию синдрома инсулинорезистентности и его метаболических последствий. Вследствие развития висцерального ожирения и инсулинорезистентности у пациентов отмечается акселерация атеросклероза и повышается частота регистрации артериальной гипертензии; нарушается гомеостаз глюкозы с высоким риском развития сахарного диабета 2-го типа или нарушений толерантности к глюкозе; выявляется дислипидемия, чаще регистрируется повышение уровня мочевой кислоты и развитие подагры. Вышеперечисленные изменения результируются в развитие ишемической болезни сердца с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф.

Уменьшение мышечной массы и мышечной силы (саркопения) находятся в прямой зависимости от уровня тестостерона, это доказанный симптом возрастного андрогенного дефицита.

Следует отметить, что у мужчин регистрируются нарушения со стороны костной системы, которые выражаются в развитии остеопороза в возрасте после 70 лет. Около 25% мужчин этой возрастной группы имеют остеопоретические деформации тел позвонков, что сопоставимо с частотой регистрации аналогичных переломов у женщин, и может сопровождаться уменьшением роста пациентов. Кроме того, отмечается повышение риска переломов различных локализаций.

Отдельно следует отметить, что нарушение эректильной функции не имеет прямой корреляции с индивидуальным уровнем андрогенов, а находится в зависимости от многих механизмов. Эрекция полового члена представляет собой комплексный нейрососудистый процесс в результате взаимодействия трех физиологических систем: центральной нервной системы, периферической иннервации гладкомышечной ткани артерий и трабекул кавернозных тел полового члена в условиях адекватной андрогенной обеспеченности. Взаимодействие этих систем приводит к дилатации артерий, спазму вен и расслаблению синусоидов кавернозных тел полового члена, результатом его становится мощное увеличение притока крови в синусоиды.

Диагностика. Диагностика возрастного андрогенного дефицита основана на наличии характерных жалоб в течение нескольких лет, на результатах объективного осмотра и лабораторного обследования.

Лабораторные подтверждения диагноза возрастного андрогенного дефицита включают:

- снижение уровня общего тестостерона < 12 нмоль/л;
- снижение биологически активного тестостерона < 3,5 нмоль/л;
- повышение уровня гормона, связывающего половые стероиды (ГСПС), > 60 нмоль/л. Этот метод не обязателен и рекомендуется к использованию при наличии симптоматики и отсутствии снижения уровня тестостерона.

В дальнейшее обследование, направленное на выявление всех системных проявлений возрастного андрогенного дефицита, входит:

- определение гликемии; проведение биохимического исследования крови с определением уровня липидов, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, активности печеночных ферментов;
- ЭКГ, ультразвуковое исследование сердца;
- пальцевое ректальное исследование и ультразвуковое ректальное исследование предстательной железы;

- исследование уровня простатического специфического антигена (PSA);
- исследование уровней ЛГ, ФСГ, пролактина, ТТГ (для дифференциального диагноза);
- костная денситометрия.

Целесообразно проведение скринингового обследования у мужчин, имеющих высокий риск андрогенного дефицита, т.е. у лиц с ожирением и дислипидемией, сахарным диабетом 2-го типа, депрессией, анемией. Риск возрастного дефицита андрогенов выше в 2,7 раза, если ИМТ >25 кг/м^2, в 2,1 раза при сахарном диабете, в 1,8 раз при наличии артериальной гипертензии, в 1,2 раза, если возраст превышает 65 лет.

Дифференциальная диагностика возрастного андрогенного дефицита основана на тщательном сборе анамнеза, исключении заболеваний, сопровождающихся «андропаузой» и лабораторном подтверждении диагноза.

Нарушение половой функции может быть проявлением целого ряда заболеваний, в том числе:

- заболеваний печени (гипергонадотропный гипогонадизм);
- анемии (гипогонадотропный гипогонадизм);
- хроническая болезнь почек (гипергонадотропный гипогонадизм);
- заболевания спинного мозга (уровни половых гормонов и гонадотропинов не изменены);
- синдром приобретенного иммунодефицита (гипогонадотропный гипогонадизм);
- злокачественные опухоли (нормогонадотропный гипогонадизм, гиперпролактинемия);
- эндокринные заболевания: гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы, сопровождающиеся нарушением ее функции, гиперкортицизм, опухоли гипофиза и др.

Лечение. Несмотря на спорные мнения о показаниях к заместительной андрогенной терапии, большое единодушие наблюдается в вопросе основных ее принципов. Проведение гормональной терапии считают возможным мужчинам с возрастным андрогенным дефицитом, доказанным клинически, функциональными исследованиями и лабораторными тестами. Предпочтение отдают препаратам, содержащим молекулы натурального тестостерона; терапию андрогенами проводят длительно, без возрастных ограничений; перед началом лечения больной должен быть обследован для исключения рака предстательной железы, а в процессе лечения состояние больного (особенно пожилого) подлежит тщательному мониторингу.

Лечение возрастного андрогенного дефицита проводится препаратами андрогенов. Препараты андрогенов не показаны при эректильной дисфункции без гипогонадизма, при нормальном уровне тестостерона, при идиопатическом мужском бесплодии, для повышения физических способностей. Основные ограничения заместительной гормональной терапии у мужчин связаны с давно устоявшимся мнением о возможном влиянии андрогенов на предстательную железу, в частности с развитием доброкачественной гиперплазии предстательной железы и рака простаты, хотя в целом ряде исследований не выявлено корреляции между уровнем тестостерона в плазме крови и частотой не только развития аденомы, но и рака предстательной железы. Более того, выявлено, что при биопсиях рак простаты чаще обнаруживают при низком уровне тестостерона, чем при нормальном. Тем не менее доказанный рак предстательной железы служит абсолютным противопоказанием к назначению андрогенов, а выявление рака во время лечения — показанием к прерыванию терапии.

Большинство авторов полагают, что доброкачественная гиперплазия предстательной железы без явных клинических проявлений инфравезикальной обструкции мочевых путей не противопоказание для заместительной гормональной терапии андрогенами.

Таким образом, противопоказания для назначения андрогенов включают рак предстательной железы, рак молочной (грудной) железы, пролактиному, полицитемию, апноэ во сне, обструктивные заболевания легких, выраженные отеки.

На сегодняшний день созданы препараты тестостерона для перорального, инъекционного и трансдермального применения. Препаратами выбора служат тестостерон пропионат (ципионат), метилтестостерон, андриол или небидо (тестостерон ундеканоат), провирон (местеролон), эфиры тестостерона Сустанон-250 или Омнадрен, (эфиры Т), анрогель.

При приеме внутрь кристаллический тестостерон не обладает терапевтической активностью из-за практически полной инактивации при первом прохождении через печень. В отличие от него его эфир — тестостерона ундеканоат — не подвергается первичному печеночному метаболизму, так как всасывается в лимфатическую систему, минуя печень. После гидролиза тестостерона ундеканоата в лимфатической системе в системный кровоток поступает тестостерон, который оказывает лечебное действие как сам по себе, так и через свои основные метаболиты — 5α-ДГТ и Е2, обусловливающие полный спектр андрогенной активности тестостерона. Таким образом, тестостерона ундеканоат сохраняет свою активность при пероральном применении, однако, ми-

ную систему воротной вены и прохождение через печень, тестостерона ундеканоат не оказывает какого-либо гепатотоксического действия. Недостатком препарата является его короткий период полувыведения из плазмы, который составляет 3–4 ч. В связи с этим тестостерона ундеканоат необходимо назначать 2–3 раза в течение суток.

Среди препаратов для инъекционного применения наибольшее распространение получили Сустанон-250 и Омнадрен-250, представляющие собой комбинацию из 4 эфиров тестостерона (тестостерона пропионат, фенилпропионат, изокапроат и деканоат). Поскольку у этих эфиров тестостерона различные скорость всасывания и длительность эффекта, действие препаратов начинается сразу после инъекции и сохраняется в течение последующих 3 недель. В последнее время созданы терапевтические системы для трансдермального применения тестостерона в виде геля. Применявшиеся несколько ранее пластыри, обеспечивающие всасывание тестостерона через кожу, оказались неудобными при использовании и не получили распространения (табл. 9.2).

Таблица 9.2

Основные препараты тестостерона, используемые в клинической практике

Химическое и торговое название препарата	Дозировка и способ введения
Метилтестостерон (метилтестостерон, метадрен)	Орально 0–30 мг/сут
Тестостерона ундекоат (андриол) Тестостерона ундекоат (небидо)	Орально 120–200 мг/сут Внутримышечно, 10 000 мг 4 раза в год
Местеролон (провирон)	Орально, 25–75 г/сут
Смесь эфиров тестостерона (Сустанон-250, Омнадрен-250, тестостерон-депо)	Внутримышечно 250 мг 1 раз в 2–3 недели
Тестостерон-гель (Андрогель)	Трансдермально 25–50 мг/сут

Мониторинг лечения тестостероном включает определение гемоглобина и гематокрит (при гематокрите >52% препараты тестостерона отменяют), определение PSA и ректальное пальцевое исследование, определение активности печеночных ферментов 1 раз в 6 месяцев.

Кроме того, возможно использование стимуляции гонад хорионическим гонадотропином (прегнил, овитрель, хорионический гонадотропин).

Адекватность терапии тестостероном оценивают по нормализации уровня тестостерона, повышению уровня сексуальной активности, устранению вазомоторных реакций, ослаблению психологических проблем. Однако достижение нормального уровня тестостерона не всегда позволяет решить возникшие у пациента сексуальные проблемы, так как корреляция между уровнем тестостерона и сексуальной активностью не всегда достоверна. Кроме того, позитивные эффекты тестостерона включают тенденцию к нормализации композиции тела, улучшение кровоснабжения миокарда, снижение риска переломов, улучшение течения сахарного диабета 2-го типа за счет снижения степени инсулинорезистентности.

До настоящего времени нет единого мнения по влиянию терапии андрогенами на доброкачественную гиперплазию предстательной железы, прогрессию рака простаты и рака молочной железы. Терапия андрогенами может вызывать задержку натрия и жидкости с усугублением отечного синдрома.

Решение о начале андрогенной терапии должно быть принято совместно с пациентом при указании ему всех позитивных и возможных негативных эффектов этого вида терапии и ее длительности.

Кроме андрогенов в комплексной терапии возрастного андрогенного дефицита могут быть использованы симптоматические средства (вегетотропные препараты, биостимуляторы, витаминотерапия и др.).

Литература

1. *Бузиашвили И.И., Мельниченко Г.А.* Андропауза: возрастное снижение уровня половых гормонов у мужчин. — М., 2001. — 123 с.

2. *Дедов И.И., Калинченко С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М.: Практическая медицина, 2006. — 240 с.

3. Климактерий / Под ред. В.И. Кулакова, В.П. Сметник. — М.: МИА, 2001. — 223с.

4. *Калинченко С.Ю. и др.* Возрастной дефицит андрогенов (синдром PADAM) у мужчин // Врач. — 2003. — № 6. — С. 21–24.

5. *Лоран О.Б., Сегал А.С.* Климактерические расстройства у мужчин. — М.,1999. — 88 с.

6. *Овсянникова Т.В.* Климактерический период. Гинекологическая эндокринология / Под ред. В.Н. Серова, В.Н. Прилепской, Т.В. Овсянниковой. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — С. 471–508.

7. Рациональная терапия в акушерстве и гинекологии // Климактерический период и менопауза / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Серова. — М.: Литтерра, 2006. — С. 593–604.

8. *Aiman J., Griffin J.E.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 725–732.

9. *Albrecht-Betancourt M., Hijazi R.A., Cunningham G.R.* // Endocrine. — 2004. — Vol. 23. — № 2–3. — P. 143–148.

10. *Aversa A., Isidori A.M., Spera G. et al.* // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2003. — Vol. 58. — № 5. — P. 632–638.

11. *Barrett-Connor E.* // Diabete Med. — 1995. —Vol. 21. — № 3. — P. 156–161.

12. *Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D.* // BMJ. — 1995. — Vol. 311. — № 7014. — P. 1193–1196.

13. *Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D., Patay B.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — № 10. — P. 3681–3685.

14. *Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G.* // Aging. Male. — 2003. — Vol. 6. — № 1. — P. 1–7.

15. *Deutsch S., Sherman L.* // JAMA. — 1980. — Vol. 244. — P. 2430–2432.

16. *Dremmer W.J., Vitello M.V., Prinz P.N.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 56. — P. 1278–1281.

17. *Dhindsa S. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 5462–5468.

18. *Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al.* // J. Urol. — 1994. — Vol. 151. — P. 54–61.

19. *Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 589–598.

20. *Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E.* // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 912–918.

21. *Jockenhovel F.* // Male Hypogonadism. Bremen: UNI-MED, 2004. — 188 p.

22. *Moffatt A., Zonderman A., Metter E.J. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 5001–5007.

23. *Morley J.E., Perry H.M.* // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 1993. — Vol. 41. — № 2. — P. 149–52.

24. *Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. et al.* // Eur. Urology. — 2005. — Vol. 48. — P. 1–4.

25. *Palmer L.S., Valcic M., Melman A. et al.* // J. Urol. — 1994. — Vol. 152. — P. 1308–1314.

26. *Phillips G.B.* Metabolism. — 1993. — Vol. 42. P. 116–120.

27. *Rampin O., Giuliano F.* // J. Urol. — 2001. Vol. 19. № 1. — P. 1–8.

28. *Rubin A., Babbot D.* // JAMA. — 1958. — Vol. 168. P. 498.

29. *Saenz de Tejada I., Blanco R., Goldstein I. et al.* // J. Urol. 1998. Vol. 159. — № 4. — P. 1390–1393.

30. *Slag M.F., Morley J.E., Elson M.K. et al.* // JAMA. — 1983. Vol. 248. — P. 1736.

31. *Sullivan M.E., Keoghane S.R., Miller M.A.W.* // Br. J. Urol. 2001. — Vol. 87. — P. 838–845.

32. *Tenover J.L.* // J. Androl. — 1997. — Vol. 18. — № 2. — P. 103 106.

33. *Tremblay R.R., Morales A.* // The Aging. Male. — 1998. –Vol. 1. — P. 213–218.

34. *Veldhuis J.A., Urban R.J., Lizarradle et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 707–713.

35. *Verdhius J.D.* // Exp. Gerontol. — 2000. — Vol. 36. — P. 1281–1308.

36. *Wang C., Berman N., Longstreth J.A. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 964–969.

Глава 10

ПРОБЛЕМА ОСТЕОПОРОЗА В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

(Холодова Е.А.)

Остеопороз — синдром, обусловленный снижением плотности костной ткани и склонностью к переломам (в США 1,5 млн случаев переломов в год связаны с остеопорозом).

Этиология и патогенез. В клинике эндокринных заболеваний этиологические факторы, предрасполагающие к остеопорозу, могут наблюдаться при следующих состояниях:

1. Постменопаузальный период (во время климакса, после овариэктомии, лучевого лечения или химиотерапии).
2. Гипогонадизм — врожденный, приобретенный, первичный, вторичный.
3. Гипопитуитаризм — посттравматический, послеоперационный, после инфекций, постлучевой.
4. Синдром гиперпаратиреоза.
5. Синдром тиреотоксикоза.
6. После тотальной тиреоидэктомии.
7. Гиперкортицизм центрального генеза.
8. Кортикостерома.
9. Гипокортицизм при передозировке кортикостероидов.
10. Гипофизарный нанизм.
11. Гиперпролактинемия.
12. Сахарный диабет.

В клинической практике эндокринолога могут быть случаи остеопороза, обусловленные длительным лечением глюкокортикоидами (при офтальмопатии, подостром тиреоидите, аутоиммунном тиреоидите), левотироксином (при гипотиреозе, эндемическом зобе), ге-

гепарином (при сахарном диабете с ангиопатиями). При алкоголизме, циррозах печени, гиподинамии также может развиваться остеопороз.

Остеопороз может быть при беременности, особенно после тиреоидэктомии из-за недостатка кальцитонина.

Генетические синдромы — несовершенный остеогенез и синдром Марфана — также сопровождаются остеопорозом.

Кроме того, к факторам риска возникновения остеопороза относятся: длительная иммобилизация, хронические обструктивные заболевания легких, нервная анорексия и голодание, трансплантация органов, прием иммунодепрессантов, противосудорожных препаратов.

Пусковым механизмом патогенеза остеопороза служат состояния, при которых интенсивность образования костной ткани существенно уступает ее резорбции.

В развитии заболевания выделяются 2 стадии — остеопения и механическая несостоятельность костной ткани. Масса костной ткани увеличивается начиная с ранних лет жизни и достигает пика в 20-летнем возрасте. Затем следует период стабилизации. С 50-летнего возраста начинается разрежение костей, сначала в области кортикального, а затем и губчатого слоя.

За время жизни женщины теряют 50% губчатой ткани и 35% кортикального слоя. У мужчин этот показатель составляет 2/3 данной величины.

К 75 годам масса костной ткани на 50% меньше той, что была в 30 лет.

На массу костной ткани оказывают воздействие:

- генетические факторы;
- физическая активность;
- употребление кальция в пищу;
- витамин D, белок и фосфаты в пищевом рационе;
- гормональные регуляторы костной ткани: эстрогены, кальцитонин, паратирин, андрогены, тироксин и трийодтиронин, гормон роста, вазоактивный кишечный пептид, инсулиноподобный фактор роста, глюкокортикоиды.

Кроме того, кость вырабатывает так называемые неколлагеноидные протеины: остеоциклин, остеопектин, сиалопротеин, фосфопротеин, гликопротеины. Они также вовлекаются в образование и минерализацию коллагена.

Локальные факторы, участвующие в регуляции массы костной ткани: интерлейкины 1 и 6, α- и β-факторы преобразования роста, факторы роста, продуцируемые тромбоцитами, β_2-микроглобулин, γ-интерферон, простагландины.

Под действием факторов роста увеличивается количество остеобластов, осуществляющих синтез костной ткани.

Активность остеокластов стимулируется интерлейкинами. Эстрогены ингибируют секрецию интерлейкина, а также образование фактора некроза опухоли, активизирующего остеокласты. Резорбцию костной ткани стимулируют кортикостероиды.

Уровень ионизированного кальция поддерживается витамином D и гормонами, влияющими на абсорбцию кальция в желудочно-кишечном тракте (вазоактивный пептид, паратирин), а также на реабсорбцию в почках и фиксацию в костной ткани (кальцитонин).

В патогенезе остеопороза при различных эндокринных расстройствах участвуют разные факторы:

1. Постменопаузальный период и гипогонадизм — недостаток эстрогенов, сопровождающийся резорбцией костной ткани.
2. Гипопитуитаризм - недостаток эстрогенов с активацией остеокластов, недостаток СТГ, ТТГ, уменьшение синтеза костной ткани.
3. Гиперпаратиреоз — избыток паратирина, способствующий мобилизации из костной ткани фосфора и кальция; в канальцах почек увеличивается реабсорбция кальция и снижается реабсорбция фосфора.

При нарушении всасывания кальция в кишечнике или нарушениях клубочковой фильтрации и реабсорбции кальция в почках развивается гипокальциемия с адаптационной реакцией в виде вторичного гиперпаратиреоза. При третичном гиперпаратиреозе развивается гиперплазия паращитовидных желез на фоне ХПН или после трансплантации почек (например, при нефропатии у больных сахарным диабетом).

4. Синдром тиреотоксикоза — катаболический эффект избытка тиреоидных гормонов, недостаток синтеза протеинов, участвующих в коллагенообразовании, токсическое действие продуктов распада тиреоидных гормонов на местные факторы роста.
5. Первичный гипотиреоз после тиреоидэктомии — недостаток тирокальциотонина, что сопровождается нарушением фиксации кальция в костной ткани.
6. Синдром гиперкортицизма — угнетение формирования костной массы в связи с несколькими факторами:
   - подавление синтеза локальных факторов роста — протеинов;
   - снижение трансформации клеток предшественников в остеобласты;

- уменьшение абсорбции кальция в кишечнике, снижение его реабсорбции в канальцах — повышение секреции паратирина — активация остеокластов.

7. Гипофизарный нанизм — недостаток гормона роста, обладающего анаболическим эффектом, уменьшает интенсивность синтеза белковой матрицы кости.
8. Гигантизм и акромегалия — избыток СТГ сопровождается гиперкальциемией и гиперфосфатемией, недостатком эстрогенов и андрогенов (вторичный гипогонадизм), повышением секреции пролактина и кортикотропина. Все перечисленные факторы определяют склонность к остеопорозу при гиперсоматотропизме.

Появление переломов при остеопорозе обусловлено развитием механической несостоятельности костей из-за замедленного заживления микропереломов. В норме в костной ткани постоянно происходят микропереломы трабекул, которые активизируют ремоделирование, а это, в свою очередь, способствует их заживлению. В силу ряда причин, действующих на клетки, этот механизм при остеопорозе нарушается, число переломов костных балок увеличивается. При этом срабатывает принцип обратной связи: накопление микропереломов усугубляет механическую несостоятельность кости.

Действие кальцийрегулирующих гормонов на метаболизм костной ткани. *Паратгормон (паратирин).* Данные относительно уровня паратирина при остеопорозе неоднозначны. Наряду с нормальным или даже повышенным содержанием нередко наблюдается и снижение его уровня. Например, снижение секреции паратирина отмечено при остеопорозе на фоне гипокинезии. Сообщения об увеличении уровня паратирина у больных остеопорозом при постменопаузальной форме, возможно, объясняются возрастным его увеличением. Способность остеобластов влиять на синтез паратирина в какой-то мере объясняет снижение уровня гормона у больных остеопорозом с выраженной клеточной резорбцией костной ткани.

Кальцитонин. Как считают некоторые исследователи, кальцитонин влияет на развитие остеопороза только после наступления менопаузы. В то же время данные о влиянии кальцитонина на созревание хондроцитов свидетельствуют о более широком спектре его действия.

Витамин D и его метаболиты. Нарушение процессов моделирования, ремоделирования и функции клеток, участвующих в гистогенезе, связывают с недостатком активных метаболитов витамина D.

Эстрогены. Мнение о способности эстрогенов тормозить резорбцию и тем самым предотвращать потерю костной ткани у больных

остеопорозом не общепризнано. В то же время имеются доказательства положительного влияния эстрогенотерапии на клиническое течение остеопороза. В ведущей роли эстрогенов в генезе заболевания заставляют усомниться следующие факты: развитие остеопороза не обязательно для каждой женщины в менопаузе; увеличение в последние годы числа больных среди женщин молодого и среднего возраста с нормальным менструальным циклом и сохранением детородной функции; значительный рост числа больных остеопорозом среди мужчин.

Факторы риска развития остеопороза. Один из факторов риска развития ОП — *снижение величины пиковой костной массы.*

Пиковая масса — максимальное количество костной ткани, которое может быть достигнуто в данном участке скелета. Пик костной массы достигается к 18-летнему возрасту. Определение маркеров костеобразования (остеокальцин) и резорбции (пиридинолин) подтвердило, что пик этих показателей имеет место у подростков. К 20 годам скорость накопления костной ткани уменьшается. В возрасте от 20 до 35 лет величина костной массы не меняется.

На формирование пика костной массы оказывает влияние физическая активность, вместе с тем чрезмерные физические упражнения в пубертатном и постпубертатном периодах могут оказать отрицательное влияние. Достижение нормального пика костной массы зависит и от количества потребляемого кальция. Суточная потребность в кальции у детей и подростков – не менее 1000 мг/сут. Увеличение массы кости обусловлено также влиянием веса и роста. И, наконец, пиковая масса кости во многом определена генетически.

Недостаточное потребление кальция. Потребность в кальции возрастает не только при некоторых физиологических состояниях (беременность, грудное вскармливание), но и с возрастом, а также при гипокинезии. В табл.10.1 представлена норма суточного потребления кальция для здоровых лиц.

Таблица 10.1

Суточная потребность в кальции в разные возрастные периоды и при некоторых физиологических состояниях
(по данным Franke, Runge)

Группа здоровых лиц	Потребность в кальции, мг/сут
Дети	800–1000
Подростки	до 1300
Предменопаузный период	1000
Постменопаузный период	1500

Группа здоровых лиц	Потребность в кальции, мг/сут
Беременность	1500
Гипокинезия	2000

Потребность в кальции восполняется употреблением содержащих его продуктов.

Ограниченное употребление продуктов, содержащих кальций, не единственная причина его недостатка. Пониженное поступление кальция с пищей может быть связано и со способом обработки некоторых продуктов. При употреблении стерилизованного молока кальция поступает на 20% меньше, чем при употреблении пастеризованного. Причиной недостаточного поступления кальция из кишечника может быть возрастное снижение активности ферментов.

Так как кальциемия постоянная константа, то даже кратковременное недостаточное поступление кальция может привести к возникновению нарушений метаболизма кальция в костной ткани. Потребление витамина D должно быть достаточным для поддержания абсорбции кальция на протяжении всего года.

Гиподинамия, недостаточная физическая активность. Многочисленные исследования показали, что снижение физической нагрузки — серьезная причина, которая может повлечь за собой развитие остеопороза. При гипокинезии снижается количество остеобластов. У молодых людей полная неподвижность в течение 4 месяцев может вызвать снижение минеральной плотности кости на 20%.

Высокое потребление фосфора. Увеличение потребления фосфора с пищей приводит к гиперфосфатемии и может стать причиной остеопороза, во-первых — вызывая гипокальциемию, во-вторых — оказывая непосредственное тормозящее воздействие на костеобразование. При сахарном диабете к увеличению уровня фосфата может привести инсулинотерапия, так как под влиянием инсулина увеличивается поглощение фосфора в тонком кишечнике.

Употребление алкоголя. Длительное повышение содержания алкоголя в крови действует повреждающе на остеобласты и усиливает функцию коры надпочечников. Глюкокортикоиды, оказывая прямое действие на околощитовидные железы, способствуют увеличению секреции паратирина. Кроме того, глюкокортикоиды угнетают всасывание кальция из кишечника, нарушают метаболизм витамина D и усиливают экскрецию кальция с мочой. Многократное повторение этого воздействия приводит к развитию остеопороза.

Клиническая картина. Ранние клинические признаки остеопороза: боли в спине, пояснично-крестцовой или крестцовой области,

необходимость многократного отдыха в течение дня в положении лежа.

Выраженность болевого синдрома может быть различной в разное время. Особенность боли: длительный прием НПВП не купирует ее. Боль не всегда связана с переломами, чаще ее причина — микропереломы трабекул.

Общий симптом для больных с остеопорозом, независимо от его формы, — снижение роста. За счет снижения роста высоты позвоночника образуются выраженные кожные складки на боковой поверхности грудной клетки. Движения в поясничном отделе позвоночника ограничиваются. Шаркающая походка с широко расставленными стопами нередко отмечается у больных с остеопорозом и возникает без переломов костей скелета. В стадии развернутой клинической симптоматики к вышеописанным симптомам присоединяются переломы костей.

Диагностика. *Рентгенологическое исследование.* Общими рентгенологическими симптомами для всех форм остеопороза являются: снижение плотности тени исследуемых отделов скелета, что обозначается термином «остеопения»; исчезновение трабекулярного рисунка костей, усиление склероза замыкательных пластинок тел позвонков. В телах позвонков, кроме того, наблюдается частичное или полное исчезновение поперечной и усиление на этом фоне вертикальной исчерченности. Для остеопороза характерна деформация тел позвонков по типу клиновидной или в виде «рыбьих» позвонков. Компрессионные переломы тел позвонков чаще отмечаются при постменопаузальной и стероидной форме.

Компьютерная томография дает более полное представление о массе трабекулярной кости. Использование КТ с большой точностью позволяет прогнозировать риск возникновения перелома. Недостаток КТ в воздействии большей дозы излучения по сравнению с двухфотонной рентгеновской денситометрией. На точность результатов этого метода исследования оказывает отрицательное влияние наличие сколиотической деформации компрессионных переломов тел позвонков и склеротических изменений окружающих мягких тканей.

Двухфотонная абсорбциометрия и двухфотонная рентгеновская денситометрия. В последние десятилетия разработаны высокоэффективные приборы, позволяющие диагностировать потерю костной массы с точностью до 2–6% в разных участках скелета. Костная масса оценивается по содержанию минералов на единицу площади кости (г/см^2), а также в процентах к нормативным показателям лиц

соответствующего пола и возраста и в процентном отношении к пиковой костной массе соответственно полу. Наряду с процентным показателем рассчитываются параметр стандартного отклонения — σ — от соответствующего норматива, Z-критерий — от возрастной нормы и Т-критерий — от пика костной массы. При остеопении (Т-критерий от минус 1,0 до минус 2,5) механическая прочность остается достаточной, чтобы выдержать физиологические нагрузки. Поэтому при таких отклонениях риск возникновения перелома значительно меньше, чем при отклонениях Т-критерия более чем на −2,5, когда развивается механическая несостоятельность костной массы.

Для прогноза риска возникновения перелома при остеопорозе наиболее информативной является оценка массы кости в телах поясничных позвонков и шейке бедра.

Биохимические тесты. Достаточно информативными показателями костеобразования можно считать активность щелочной фосфатазы и ее костного изофермента; наилучшим показателем признают содержание остеокальцина. Надежным маркером костной резорбции служит наличие в моче пиридинолина или деоксипиридинолина. Диагностическое значение имеет определение в крови уровней кальция, фосфора и оксипролина.

Увеличение содержания фосфора в крови, наблюдаемое в некоторых случаях у больных с постменопаузальной или стероидной формами остеопороза, может быть вызвано его избыточным потреблением либо сопутствующей патологией почек. Определенное значение для диагностики имеет содержание в крови некоторых гормонов: паратирина, кортизола, тироксина, кальцитонина, эстрадиола, пролактина, соматотропина.

Лечение. В терапии остеопороза могут быть эффективны как подавляющие костную резорбцию, так и стимулирующие костное формирование препараты, обладающие минимальной токсичностью, действующие преимущественно только на костную ткань, и хорошо выводимые из организма.

Все препараты условно разделяются на 3 группы:

1) с преимущественным угнетением костной резорбции — кальцитонины, бисфосфонаты, эстрогены;
2) с преимущественным стимулирующим действием на костеобразование — соли фтора, гормон роста, паратиреоидный гормон, анаболические стероиды;
3) с многоплановым действием — активные метаболиты витамина D, оссеин-гидроксиапатитный комплекс, иприфлавон (остеохин), стронция ренелат (бивалос).

Соли кальция самостоятельного значения в терапии остеопороза не имеют, но они обязательно применяются в комплексе с другими лечебными средствами, а также для профилактики в группах риска.

Препараты для лечения остеопороза могут применяться как в виде монотерапии для непрерывного или курсового лечения, так и в различных сочетаниях для комбинированной терапии. Для комбинированного лечения подбираются препараты с разным механизмом действия, назначаются одновременно либо последовательно.

Выбор лекарственных средств индивидуален для конкретного больного в зависимости от формы остеопороза, тяжести клинического течения, особенностей нарушений обмена и показателей костного метаболизма. В процессе лечения остеопороза следует иметь в виду и количество кальция в повседневном рационе.

Содержание кальция в продуктах питания (мг на 100 г продукта):

1. *Молочные продукты:*
   - Молоко 3% — 100;
   - Молоко 1% — 120;
   - Йогурт — 120;
   - Сметана — 120;
   - Творог — 95;
   - Козий сыр — 300;
   - Плавленый сыр — 300;
   - Твердый сыр — 600.
2. *Овощи зеленые:*
   - Салат — 83;
   - Капуста — 60;
   - Сельдерей — 240;
   - Зеленый лук — 60;
   - Зеленая фасоль — 40;
   - Зеленые оливки — 77.
3. *Фрукты, орехи, семена:*
   - Апельсины — 35;
   - Сушеные яблоки — 45;
   - Инжир — 57;
   - Курага — 170;
   - Изюм — 56;
   - Миндаль — 254;
   - Арахис — 70;
   - Кунжут — 1150;
   - Семена тыквы — 60;
   - Семена подсолнечника — 100.

4. *Хлеб:*
   Черный — 60;
   Белый — 30.
5. *Рыба и мясо:*
   Рыба вяленая с костями — 3000;
   Сардины с костями — 30;
   Рыба отварная — 30;
   Говядина — 30.

Эстрогены и эстроген-гестагенные препараты

Механизм действия: уменьшение резорбции костной ткани за счет действия на рецепторы остеокластов.

Показания: постменопаузальный остеопороз, а также любые формы женского гипогонадизма, за исключением гиперпролактинемии.

Противопоказания:

- патология свертывающей системы крови с наклонностью к тромбообразованию (тромбофлебиты, варикозное расширение вен, нарушение ритма сердца);
- хронические гепатиты и цирроз печени;
- гиперпластические процессы в эндометрии и молочных железах;
- онкологические заболевания.

Кальцитонин

Механизм действия:

- торможение остеокластической резорбции за счет подавления активности остеокластов и уменьшения их количества;
- гипокальциемический эффект за счет фиксации кальция в костной ткани;
- анальгетический эффект, опосредованный через взаимодействие с β-эндорфинами.

Показания:

- постменопаузальный, ювенильный, стероидный, сенильный остеопороз с выраженным болевым синдромом;
- гиперкальциемический криз;
- костные метастазы.

Противопоказания:

- гипокальциемия;
- сочетание остеопороза с остеомаляцией;
- почечнокаменная болезнь.

Бифосфонаты (фосамакс — алендроновая кислота) — аналоги пирофосфатов, в которых кислород заменен углеродом, что способствует

прочному их связыванию с кристаллами гидроксиапатита, преимущественно в местах активного костеобразования.

Показания:

- постменопаузальный, сенильный, стероидный остеопороз у лиц молодого и среднего возраста;
- костные метастазы и опухолевая гиперкальциемия.

Противопоказания:

- сочетание остеопороза с остеомаляцией;
- обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- гипокальциемия.

Иприфлавон (остеохин). Механизм действия: подавляет синтез простагландина E_2, что способствует снижению интенсивности резорбции. Доказано также положительное действие остеохина на пролиферацию и дифференциацию остеобластов, что усиливает костеобразование.

Показания: постменопаузальный, стероидный и сенильный остеопороз.

Противопоказания:

- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- выраженные нарушения функции почек и печени;
- гематологические заболевания (стойкая лейкопения, анемия, тромбоцитопения).

Препараты фтора. Механизм действия: соли фтора увеличивают популяцию остеобластических клеток, воздействуя на клетки-предшественники остеобластов и усиливая костеобразование.

Показания: постменопаузальный, стероидный и другие формы остеопороза.

Противопоказания:

- остеопороз в сочетании с остеомаляцией;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- хроническая почечная недостаточность;
- беременность или планирование беременности.

Анаболические стероиды — это производные андрогена тестостерона, лишенные его маскулинизирующего действия. В настоящее время используются только в комплексном лечении для увеличения мышечной массы.

Показания:

- сенильный остеопороз с компрессионными переломами тел позвонков;

- стероидный остеопороз;
- остеопороз у мужчин;
- остеопороз у больных с дефицитом массы тела и мышечной атрофией.

Противопоказания:

- хронический гепатит, желчнокаменная болезнь;
- гиперлипидемия;
- гиперплазия предстательной железы;
- онкологические заболевания.

Активные метаболиты витамина D. 1-α-гидроксихолекальциферол (α-кальцидол) и 1,25-дигидроксихолекальциферол (кальцитриол). В отличие от натурального витамина D, активным метаболитам витамина D не требуется метаморфоз для воздействия на костеобразование.

Механизм действия:

- увеличение кишечной абсорбции кальция;
- активация костного ремоделирования;
- стимуляция костеобразования;
- подавление секреции паратирина.

Показания:

- сенильный, стероидный, постменопаузальный остеопороз;
- остеопороз с тенденцией к гипокальциемии.

Противопоказания:

- гиперкальциемия;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки с частыми обострениями.

Остеогенон. Терапевтический эффект препарата обеспечивается благодаря двум компонентам: оссеину — активному органическому компоненту, состоящему из коллагена и неколлагеновых белков, среди которых выделены и рассчитаны факторы роста, и гидроксиапатиту — неорганическому компоненту, включающему в себя кальций и фосфор в оптимальных биологических соотношениях.

Остеогенон восстанавливает физиологический баланс между костеобразованием и резорбцией костей и тем самым противодействует остеопорозу.

Показания:

- первичный остеопороз (пред- и постклимактерический, климактерический, сенильный);
- вторичный остеопороз (вследствие лечения глюкокортикоидами, после гепариновой терапии, на фоне длительной иммобилизации, при ревматоидном артрите, заболеваниях печени

и почек, при нарушенной функции паращитовидных желез, при несовершенном остеогенезе);

- превентивное лечение при высокой степени риска остеопороза.

Препарат можно применять для регулировки баланса кальция и фосфора в период беременности и лактации, а также при лечении переломов для ускорения образования костной мозоли. Поскольку остеогенон содержит лишь микроэлементы хлористого натрия, он может длительное время приниматься больными, страдающими гипертонией. Рекомендуемые дозы: 4–6 капсул в день с лечебной целью; 1–2 капсулы в день для предупреждения остеопороза.

В комплексном лечении остеопороза используются также корсеты, ЛФК, массаж, дозированная ходьба.

Показанием для ношения *корсета* служат боль в спине, ограничивающая движение, свежие компрессионные переломы тел позвонков или снижение минеральной плотности тел поясничных позвонков с отклонениями более чем –2,5. Корсеты рекомендуется носить постоянно в течение 2–3 лет от начала лечения. Длительность пользования корсетом определяется эффективностью проводимой лекарственной терапии, направленной на активацию процессов ремоделирования. Доказано, что пользование корсетом оказывает и профилактический эффект, предупреждает новые переломы.

Ходьба назначается как обязательный компонент комплексной терапии больных остеопорозом. Длительность прогулки увеличивается постепенно. Положительное влияние ходьбы отмечается уже спустя 3–4 месяца. К концу 1-го года лечения длительность пребывания на ногах увеличивается до нескольких часов в день. У пациентов, ведущих малоподвижный образ жизни, более выражен болевой синдром, чаще развиваются контрактуры.

Лечебная физкультура. При выраженном болевом синдроме сначала рекомендуется только дыхательная гимнастика. По мере уменьшения болей присоединяются изометрические упражнения, активные упражнения для укрепления мышц спины, живота и мышц нижних конечностей (через 3–4 месяца от начала комплексной терапии). Одновременно с физическими упражнениями назначается плавание. Интенсивность упражнений для мышц туловища и конечностей увеличивается через 8–10 месяцев от начала приема препаратов, способствующих увеличению массы костной ткани. Запрещаются упражнения, усиливающие болевой синдром.

Критериями эффективности лечения служат улучшение клинического состояния больного, расширение объема двигательной актив-

ности, прирост плотности костной ткани по данным костной денситометрии, нормализация биохимических параметров.

Профилактика. Первичная профилактика остеопороза направлена на его предупреждение у общей популяции населения и состоит в достаточном употреблении в пищу продуктов, содержащих кальций (особенно во время беременности, в период детства, в препубертатном, юношеском возрасте), активном образе жизни с достаточными физическими нагрузками, отказе от курения, воздержании от неумеренного употребления алкоголя, рациональном повседневном питании.

Вторичная профилактика заключается в специальных рекомендациях для лиц, относящихся к группам риска. Показаниями к мероприятиям по вторичной профилактике следует считать кортикостероидную терапию, гипогонадизм любой этиологии, раннюю менопаузу, лечение тиреоидными гормонами, антикоагулянтами, противосудорожными средствами и иммунодепрессантами в течение длительного (более 1 года) времени.

Вторичная профилактика складывается из двух компонентов — медикаментозного и немедикаментозного. Для женщин с менопаузой могут быть рекомендованы эстрогены или эстроген-гестагенные препараты при отсутствии противопоказаний для их приема.

Общим медикаментозным средством может быть препарат, содержащий кальций и физиологические дозы витамина D или его аналогов.

Особенно перспективным методом медикаментозной вторичной профилактики остеопороза может быть оссеин-гидроксиапатитный комплекс (остеогенон), угнетающий резорбцию и стимулирующий образование костной массы. Прием препарата в дозе 1–2 капсулы в день надежно защищает от клинических проявлений остеопороза при наличии факторов риска.

Немедикаментозная вторичная профилактика заключается в систематических занятиях физкультурой, ежедневной ходьбе не менее 1 ч, плавании не реже 1–2 раз в неделю.

К вторичной профилактике условно можно отнести и раннюю диагностику остеопении на доклинической стадии с помощью современных диагностических методов, что позволяет целенаправленно проводить медикаментозные и немедикаментозные мероприятия по предупреждению развития клинических симптомов остеопороза, и прежде всего переломов костей.

Предупреждение остеопороза имеет существенный экономический аспект в общей проблеме здравоохранения, так как, по данным ВОЗ, каждый третий пациент с переломами разной локализации, воз-

никшими на основе остеопороза, нуждается в длительных и дорогостоящих лечебно-реабилитационных мероприятиях.

По тем же данным, остеопороз среди неинфекционных заболеваний занимает четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета, а переломы тел позвонков на фоне остеопороза развиваются у 30% женщин и 10% мужчин старше 60 лет. В связи с этим своевременная первичная и вторичная профилактика остеопороза имеет медико-социальную значимость и играет существенную роль в экономике здравоохранения и медико-социальной реабилитации населения.

Литература

1. *Беневоленская Л.И.* Генетика остеопороза: I. Исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания (обзор литературы) / Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 2. — С. 23–25.

2. *Беневоленская Л.И.* Генетика остеопороза: II. Исследование значимости генетических факторов в детерминации заболевания (обзор литературы) / Беневоленская Л.И., Финогенова С.А. // Остеопороз и остеопатии. — 1996. — № 3. — С. 21–25.

3. *Джонел О.* Остеопороз: заболевание, которому все еще уделяется недостаточное внимания // Медикография. — 2004. — Т. 26. — № 3. — С. 1–3.

4. *Марова Е.И.* Классификация остеопороза // Остеопороз и остеопатии. — 1998. — № 1. — С. 8–13.

5. *Риггз Б.Л.* Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение / Пер. с англ.; Риггс Б.Л., Мелтон Л.Дж. — М.; СПб.: БИНОМ; Невский диалект, 2000. — 560 с.

6. *Рожинская Л.Я.* Системный остеопороз: Практическое руководство для врачей. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — 196 с.

7. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 2004. — 452 с.

8. *Холодова Е.А. и др.* Факторы риска генерализованной и локальной остеопатии // Остеопороз и остеопатии. — 2002. — № 2. — С. 18–21.

9. *Чечурин Р.Е.* Сахарный диабет 1-го типа и остеопороз / Чечурин Р.Е., Аметов А.С. // Остеопороз и остеопатии. — 1999. — № 1. — С. 2–5.

10. *Шварц Г.Я.* Фармакотерапия остеопороза. — М.: Анахарсис, 2005. — 152 с.

11. AACE osteoporosis guidelines // Endocrine practice. 2001. — Vol. 7. — № 4. — P. 1232–1238.

12. *Bauer D.B. et al.* Risk for fracture in Woman with Low serum Levels of Thyroid-Simulating Hormone // Ann. Intern. Med. — 2001. № 134. — P. 561–568.

13. *Brown S.A.* Ospeoporosis: An Under-appreciated Complication of Diabetes / Brown S.A., Sharpless J.L. // Clinical diabetes. — 2000. № 20. —P. 10–20.

14. *Campos M.M. Pastor et al.* Intensive insulin therapy and bone mineral density in type 1 diabetes mellitus: a prospective study // Diabets Care. 2002. — № 11. — P. 1983–1986.

15. *Cranney A. et al.* Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis // Endocr. Rev. — 2002. — № 23. — P. 570–578.

16. *Eastell R. et al. Bone* Markers: Biochemical and Clinical Perspectives. — Martin Dunitz, 2001. — 243 p.

17. *Finkelstein J.S. et al.* The effects of parathyroid hormone, aledronate, or both in men with osteoporosis // N. Engl. J. Med. — 2003. — № 349. — P. 1216–3963.

18. *Jude E.B.* Bisphonates in the treatment of Charcot neuroathropathy: a double-blind randomised controller trial // Diabetologia. — 2001. — № 44. — P. 2032–2037.

19. *Karen K.M. et al.* Androgens and Bone density in Women with Hypopituitarism // J. Clin. End. & Metab. — 2002. — Vol. 87. — № 6. — P. 2770–2776.

20. *Kasper L. et al.* Harrison's Principles of Internal Medicine. Chapter: Osteoporosis. — McGraw-Hill, 2005. — 1452 p.

21. *Riggs B.L.* Selective estrogen-rceptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice / Riggs B.L., Hartmann L. // N. Engl. J. Med. — 2003. — № 348. — P.618–629.

22. *Svartz A.V. et al.* Older women with diabetes have an increased risk of fractures: a prospective study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — № 86. — P. 32–38.

РАДИАЦИОННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

(Холодова Е.А.)

Первый международный акт в области защиты от ионизирующей радиации был принят в 1928 г., когда на II Международном радиологическом конгрессе был создан специальный Международный комитет по защите от рентгеновских лучей и радия (Международная комиссия по радиационной защите ВОЗ).

Международное агентство по атомной энергии весьма заинтересовано в решении вопросов радиологической защиты применительно к работам с атомной энергией. При ООН существует продовольственная и сельскохозяйственная организация, которая контролирует процессы перехода радиоактивных веществ из почвы в организм по пищевой цепи. Метеорологическая организация занимается изучением метеорологических аспектов радиоактивного загрязнения внешней среды. Международная организация труда разрабатывает проблему защиты рабочих от воздействия ионизирующих излучений.

При обсуждении роли различных источников радиации в облучении человека принимается во внимание:

- число облученных людей;
- особенности радиации;
- распределение облучения во времени;
- распределение дозы в организме;
- диапазон доз облучения отдельных лиц;
- величины средних доз;
- особенности таких биологических параметров, как ожидаемое деторождение, вероятная продолжительность жизни, возраст, пол, социальные факторы.

Человек подвергается воздействию ионизирующей радиации из разных источников, составляющих естественный фон радиации. Сюда входят космические лучи, земное излучение радиоактивных элементов, содержащихся в земной коре, воздухе, излучение радиоактивных изотопов, являющихся нормальными компонентами тканей тела.

Качество различных компонентов естественной радиации таково, что можно считать их биологическую эффективность почти одинаковой.

Специалисты считают, что при нынешнем уровне облучения за счет естественной радиации небольшое увеличение дозы из какого-либо добавочного источника излучения не имеет существенного биологического значения.

Космическое излучение: его влияние увеличивается в горных районах. На высоте 3000 м интенсивность космических лучей в 3 раза выше, чем у моря.

Земное излучение: преимущественно за счет излучения радиоактивных элементов с полураспадом, соответствующим геологическому возрасту земли (^{40}K, ^{232}Th, ^{238}U). Радиоактивные элементы связаны с видами горных пород (сланцы, кислые породы вулканического происхождения, породы с высоким содержанием кремния имеют в своем составе калий, торий).

Атмосферное излучение осуществляется за счет газов ^{222}Rn и ^{220}Th.

Внутреннее облучение происходит за счет ^{40}K, постоянной составной части калия, содержащегося в организме. Внутреннее облучение осуществляется также радием и торием. Радий и радиоторий, поступающие с продуктами и водой, откладываются в костях. Продукты распада радона и торона при вдыхании концентрируются в легких. Таким образом, внутреннее излучение вызывается α-, β-, γ-излучающими радиоактивными элементами. Главное значение имеет радий, как излучатель более активных частиц. Он поступает в организм с пищей и водой.

Уровень облучения за счет естественной радиации может снижаться или возрастать в зависимости от жилищных условий (например, деревянные строения лучше защищают от проникающей радиации, чем блочные и кирпичные), качества вентиляции, гигиенических условий.

С позиции радиобиологии организм можно рассматривать как физиологическую систему, состоящую из радиочувствительных и радиорезистентных тканей. Реакция целостного организма на действие ионизирующего излучения представляет собой сложную цепь явлений, последовательно развивающихся в различных функциональных системах. Прежде всего в нервной и эндокринной.

Нейроэндокринная система эволюционно призвана осуществлять адаптацию к различным воздействиям. Главную роль в ответе на лучевое воздействие играет гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система.

Гипоталамус чувствителен к любым воздействиям среды, в том числе к лучевому. В ранние сроки после облучения повышается секреция гонадолиберинов, тиролиберина, кортиколиберина.

Гипофиз — радиорезистентный орган. При заболеваниях гипофиза чувствительность его к излучению увеличивается. При общем облучении в больших дозах (> 7 Гр — 700 рад) содержание гонадотропинов (показатель функционального состояния гипофиза) увеличивается в первые дни с последующим его снижением, а затем уровень гонадотропинов снова возрастает.

Уровень тиротропина в ранние сроки увеличивается, в поздние снижается.

Со стороны соматотропина также наблюдается фазность реакции на ионизирующие излучения - сначала уровень гормона снижается, затем секреция его повышается.

Секреция кортикотропина возрастает, затем снижается и снова повышается в зависимости от функционального состояния коры надпочечников.

Гонады — радиочувствительные железы, относящиеся к первой группе критических органов наряду с красным костным мозгом. Воздействие ионизирующего излучения на гены половых клеток может вызывать образование вредных мутаций, которые будут передаваться из поколения в поколение, увеличивая «мутационный груз».

Щитовидная железа относится ко второй группе критических органов на действие излучения. В гиперплазированной железе радиочувствительность увеличивается. Морфологическая деструкция происходит при дозах > 100 Гр. При общем облучении в ранние сроки отмечается гиперплазия тироцитов, затем — новообразование фолликулов, атипичность их, деструкция паренхимы и тироцитов.

Функциональное состояние характеризуется на начальных этапах гипертиреозом вследствие избыточной секреции тиреоидных гормонов в ответ на стимуляцию тиротропином или в результате разрушения тироцитов при больших дозах излучения. В последующем происходит нормализация секреции или развивается гипофункция железы.

Паращитовидные железы радиорезистентны по отношению к внешнему облучению.

Кора надпочечников также радиорезистентная ткань. Ее функциональная активность в ответ на облучение претерпевает 2 фазы ак-

тивности. Ранняя, 1-я, сразу после облучения, характеризуется повышением активности. Затем наблюдается снижение гормональной активности до нормальных величин. Во 2-й фазе опять отмечается повышение секреции глюко- и минералокортикоидов. Биосинтез кортикостероидов меняется аналогично секреции: сначала усилен, затем нормализуется и снова усиливается.

Реакция на введение кортикотропина во всех фазах характеризуется адекватной стимуляцией секреции глюкокортикоидов. В механизме лучевого гиперкортицизма играет роль и снижение связывания кортизола с белками плазмы.

Островковый аппарат поджелудочной железы относится к группе радиорезистентных тканей. Морфологические изменения наступают при дозах 200 Гр и более. Они касаются снижения концентрации цинка в β-клетках в отдаленные сроки после облучения (4–5 месяцев). Содержание ДНК и РНК не нарушается. Биосинтез инсулина сохраняется, секреция его возрастает. Утилизация глюкозы клетками не нарушается, может даже усиливаться. Наличие сахарного диабета утяжеляет реакцию на общее облучение. Инсулинотерапия обязательна для лечения заболевания в этой ситуации. Даже передозировка инсулина, вредная при обычном лечении сахарного диабета, в условиях действия ионизирующего излучения не вызывает гипогликемических реакций — возможно, в связи с активацией симпатоадреналовой системы.

Для объективной оценки связи заболеваемости и инвалидности с воздействием радиационных факторов необходимо несколько условий, прежде всего групповой анализ с учетом эффекта воздействия дозы за определенный временной промежуток или суммарное воздействие за определенное число человеко-лет наблюдения.

Действие ионизирующего излучения на щитовидную железу может быть обусловлено различными ситуациями. В клинической медицине в течение десятилетий использовался тест с поглощением ^{131}I для характеристики функционального состояния щитовидной железы. Радиоактивный ^{131}I применяется с 40-х годов прошлого века при лечении токсического зоба. Наружное облучение в медицинской практике использовалось с 20-х годов даже при неонкологических заболеваниях: при увеличении вилочковой железы у детей, при аденоидах и хроническом тонзиллите. С начала 60-х годов к наружному облучению области головы и шеи стали относиться с большей осторожностью, и в настоящее время оно применяется только для лечения онкологических процессов — лимфогранулематоза, рака щитовидной железы, лимфом.

Как показали результаты проспективного наблюдения, наружное облучение щитовидной железы может способствовать увеличению

числа клинических форм рака щитовидной железы. Здесь следует отметить, что щитовидная железа у детей особенно чувствительна к облучению различного рода.

Особое место занимает вопрос о радиационном поражении щитовидной железы в результате испытаний ядерного оружия и аварий на реакторах.

После испытания мощного термоядерного устройства на атолле Бикини в Тихом океане произошло выпадение интенсивных радиоактивных осадков на находящиеся в 100—300 милях Маршалловы острова.

Наиболее пострадали жители ближнего острова Ронгелап. При обследовании 250 жителей этого острова, проведенном после аварии, у многих были обнаружены лучевые ожоги кожи, а затем выпадение волос. Точное измерение индивидуальных доз облучения было в то время невозможным. Расчетные дозы лучевой нагрузки на щитовидную железу у жителей Маршалловых островов составляли примерно 1130 рад для детей и 470 рад — для взрослых. Облученное население проходило регулярное тщательное обследование в клиниках США. Спустя 9 лет впервые было отмечено увеличение частоты неоплазий щитовидной железы. Через 16 лет после облучения у 31% жителей острова Ронгелап выявлены те или иные изменения в щитовидной железе. По всей видимости, наряду с общим наружным облучением, у жителей острова Ронгелап имело место и облучение щитовидной железы.

При этом частота клинически выявляемых узлов была в 5,7 раза выше, чем гистологически подтвержденного рака. Увеличилась и частота гипотиреоза. Полагают, что короткоживущие изотопы радиоактивного йода (^{132}I, ^{134}I, ^{135}I), образовавшиеся при взрыве, обусловили облучение в 9 раз большее, чем непосредственно ^{131}I. Возможно, действием этих изотопов можно объяснить резкое повышение частоты малигнизации щитовидной железы. Частично данное предположение было подтверждено результатами поздних исследований, показывающих достоверную обратную зависимость частоты узлов щитовидной железы у жителей Маршалловых островов от расстояния до атолла Бикини.

Повышение частоты доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы было установлено у жителей Хиросимы и Нагасаки, переживших ядерный взрыв. Большая частота рака обнаружена у пациентов в возрасте 10—19 лет, находящихся в зоне менее 1400 м от эпицентра взрыва. В этом случае также имелось сочетание наружного и внутреннего (в том числе за счет инкорпорации короткоживущих изотопов) лучевого поражения щитовидной железы.

Одним из существенных факторов, обусловивших попадание радиоактивного йода во внешнюю среду, стали ядерные испытания в атмосфере, которые до 1962 г. проводили СССР и США, а впоследствии Китай и Франция. Другим фактором следует считать аварии на ядерных реакторах.

При аварии на Чернобыльской атомной электростанции в атмосферу было выброшено около 670×10^{18} Бк ^{131}I. Кроме того, в атмосферу попали короткоживущие изотопы радиоактивного йода — ^{132}I, ^{133}I, ^{135}I со временем полураспада соответственно 2.25, 2,03, 6,7 ч. Эти изотопы оказывают большое деструктивное действие на ткань железы вследствие более высокой пенетрации β-частиц и быстроты дозовой нагрузки. Среди изотопов йода основным был ^{131}I.

Дозы на щитовидную железу оказались весьма вариабельными в разных регионах и колебались от 30 до 1000 рад и более. Отмечена обратная зависимость поглощенной дозы от возраста и прямая — от степени эндемичности по зобу местности проживания.

Радиационный фактор оказывает повреждающее действие на щитовидную железу и может способствовать развитию узловых форм зоба, особенно в эндемичных регионах. Генез опухолей щитовидной железы, индуцированных ионизирующим излучением, может быть представлен следующим образом (рис. 11.1).

Профилактика радиационных поражений щитовидной железы предусматривает применение препаратов стабильного йода до или непосредственно после аварии. Эффективность этого приема резко уменьшается по мере временного удаления от момента поступления радиойода в щитовидную железу.

Препараты стабильного йода для целей блокирования щитовидной железы выпускаются в виде таблеток, содержащих йодид (KI) или йодат калия (KIO_3). Разовая суточная доза зависит от возраста людей (табл. 11.1).

Таблица 11.1

Рекомендуемая однократная доза стабильного йода, мг

Возрастная группа	Масса йода	Масса KI	Масса KIO_3
Взрослые и подростки (старше 12 лет)	100	130	170
Дети (3–12 лет)	50	65	85
Дети (до 3 лет)	25	32	42
Новорожденные (до 1 месяца)	12,5	16	21

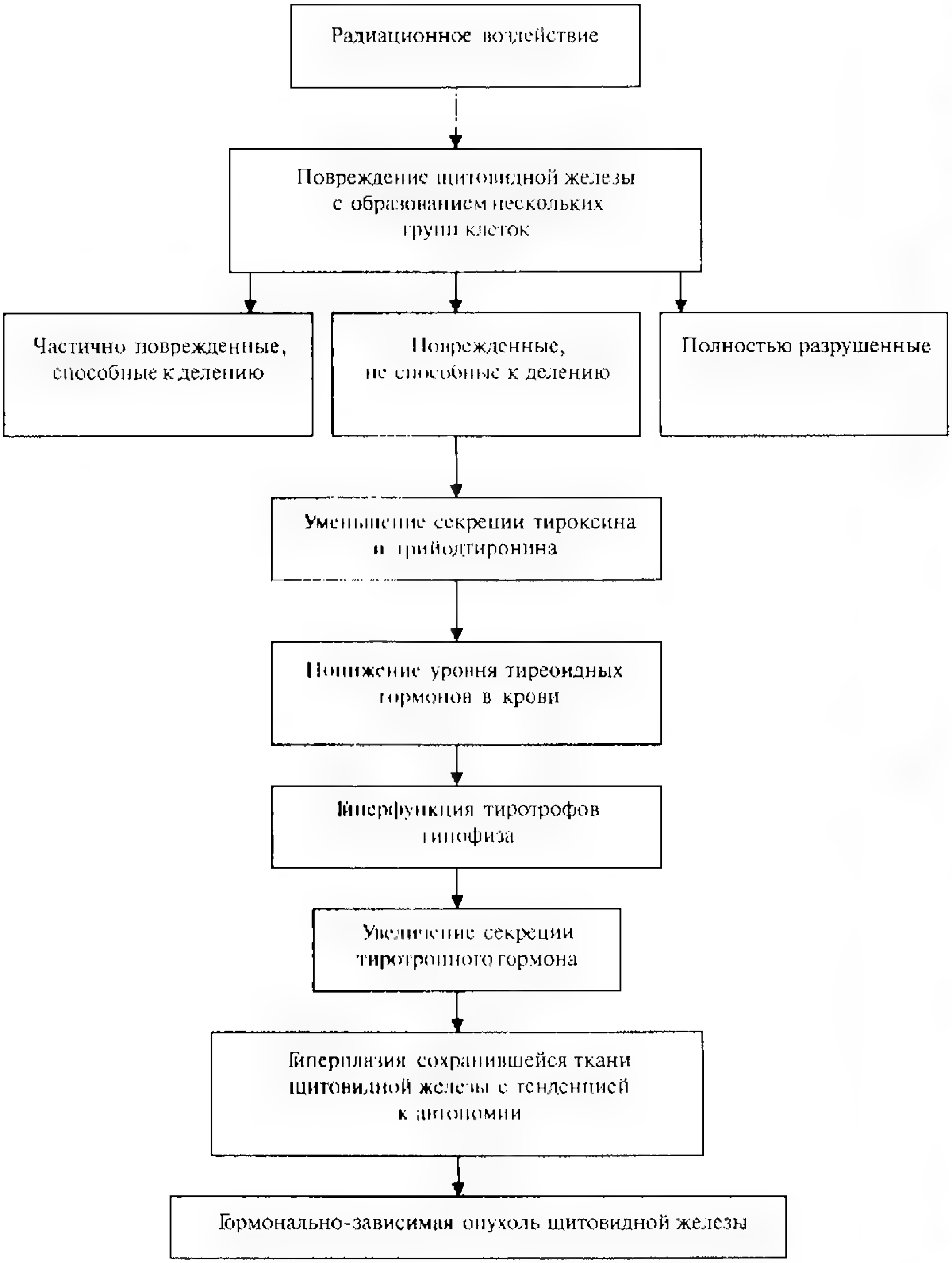


Рис. 11.1. Генез опухолей щитовидной железы, индуцированных ионизирующим излучением

У кормящих матерей йод активно выделяется с грудным молоком. После однократного приема примерно 25% йода выделяется с молоком в течение 24 ч, поэтому при грудном вскармливании обеспечивается защита щитовидной железы младенца. Детям, находящимся на искусственном вскармливании, раствор йодистого калия или измельченная часть таблетки может быть смешана с детским питанием.

Поскольку зобная эндемия у населения контролируемых районов является дополнительным фактором риска по отношению к радиационному воздействию на щитовидную железу, необходимо оценить ее наличие и степень тяжести (см. Эндемический зоб).

При подтверждении зобной эндемии проводится массовая йодная профилактика по общепринятой методике. В качестве дополнительной меры эндемичные регионы обеспечиваются йодированной солью и содержащими йод продуктами моря (морская рыба, морская капуста).

Групповая йодная профилактика йодидом калия проводится у детей, подростков, беременных и кормящих женщин.

Лечение тиреоидными гормонами, независимо от наличия или отсутствия зобной эндемии, осуществляется:

- при манифестном гипотиреозе;
- при субклиническом гипотиреозе, который проявляется повышением содержания в крови тиротропина и снижением тироксина;
- при эутиреоидном зобе II степени;
- после хирургического лечения заболеваний щитовидной железы.

Для лечения заболеваний щитовидной железы как в эндемичных, так и неэндемичных районах должны использоваться синтетические тиреоидные гормоны: левотироксин, лиотиронин. Доза тиреоидных гормонов подбирается индивидуально, критерием адекватности проводимой терапии служат нормализация уровня тиротропина и уменьшение размеров щитовидной железы.

Особое место занимают вопросы рационального образа жизни. Это гигиена жилища, личная гигиена, соблюдение санитарно-эпидемиологического режима на предприятиях, в учреждениях, школах и детских садах.

Очень важны вопросы питания. Для снижения всасывания и уменьшения депонирования в организме радионуклидов (особенно ^{137}Cs и ^{90}Sr) рекомендуется включение в пищевой рацион продуктов, содержащих белки, обогащенных витамином Е и аминокислотой

метионином. Белки животного происхождения положительно влияют на биосинтез тиреоидных гормонов (для детей их потребление рекомендуется увеличивать до 10 г к рекомендованной суточной потребности).

Источником метионина служат творог, сыры, молоко, кефир, мясо, рыба, яйца, бобовые. Рационы, содержащие метионин, уменьшают депонирование цезия и стронция.

Продукты с полиненасыщенными жирными кислотами и витамином Е: подсолнечное, кукурузное, льняное, соевое масло, печень, мозги, рыба, сливочное масло.

Полезные белковые компоненты содержатся в морской рыбе, кальмарах, морской капусте. В морской капусте обнаружена альгиновая кислота, эффективная в отношении радиостронция. Кроме того, в ней много клетчатки, улучшающей моторную функцию кишечника.

Сокращения пребывания изотопов в кишечнике можно достигнуть улучшением моторной функции желудочно-кишечного тракта. Рекомендуются продукты, содержащие клетчатку. Клетчатка стимулирует желчевыделение, способствует выведению солей тяжелых металлов, опорожнению кишечника.

Клетчатка содержится в отрубях (белково-отрубной хлеб), перловой крупе, кукурузе, пшене, морской капусте, малине, землянике, несколько меньше ее в смородине, персиках, яблоках, сливах, грушах. Пектиносодержащие продукты способны адсорбировать элементы радионуклидного распада. К ним относятся: морковь, яблоки, капуста, репа, редька, а также соки с мякотью (персиковый, абрикосовый, грушевый, черноплодной рябины). Они ускоряют выведение из организма вредных веществ, а сок черноплодной рябины активирует деятельность надпочечников и оказывает защитное действие при лучевых поражениях.

Следует помнить, что кулинарная обработка продуктов уменьшает содержание в них радионуклидов.

В заключение приводим алгоритм диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, индуцированных радионуклидами (рис. 11.2).

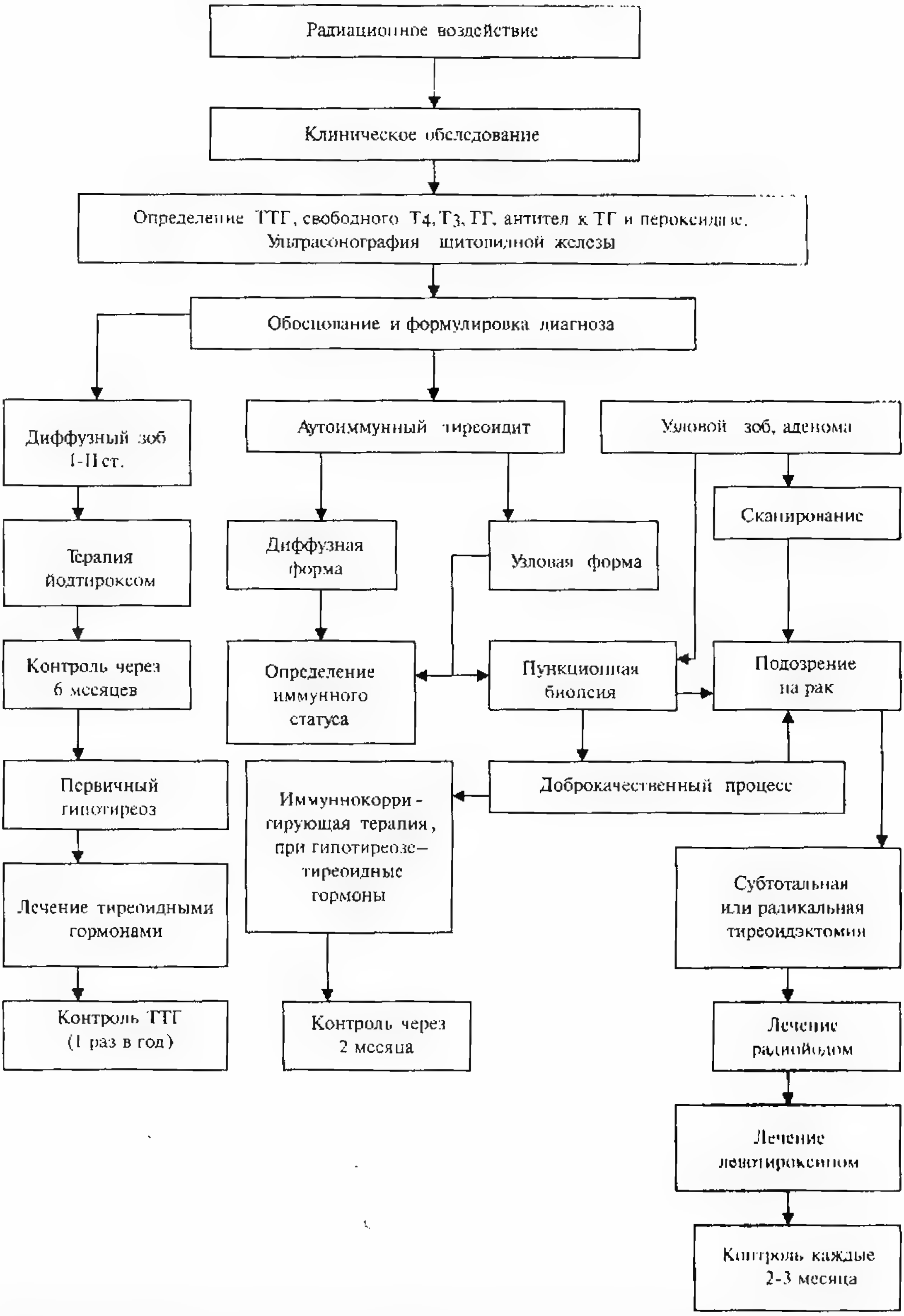


Рис. 11.2. Алгоритм диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, индуцированных радионуклидами

Литература

1. *Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушников Е.Ф.* Рак щитовидной железы у детей: последствия аварии на Чернобыльской АЭС. — М., 1996. — 220 с.

2. *Ильин Л.А.* Медицинские аспекты аварии на Чернобыльской атомной электростанции: Материалы научной конференции. — Киев, 1988. — С. 31–42.

3. Медицинские последствия чернобыльской аварии. Результаты пилотных проектов АЙФЕКА и соответственных национальных программ // В кн.: Научный отчет / Всемирная Организация Здравоохранения. — Женева, 1996. — С. 442–445.

4. Справочник по клинической эндокринологии / Под ред. Е.А. Холодовой. — Минск: Беларусь, 2004. — 452 с.

5. Щитовидная железа у детей: последствия Чернобыля / Под ред. Л.Н. Астаховой. — Минск, 1996. — 216 с.

6. A Report on the 1994 Chernobyl Sasakava Project Workshop. 16–17 May 1994, Moscow. — 1994 p.

7. *Astakhova L.N., Mityukova T.A., Kobsev W.F.* Endemic goiter in Belarus following the accident at the Chernobyl nuclear power plant // In: Nagasaki Symposium Radiation and Human Health / S. Nagasaki, S. Iamashita (eds). — Elsevier Science, 1996. — P. 67–96.

8. *Cheban A.K.* Chernobyl disaster non-stochastic effects on thysoid // Int. J. Radiat. Med. — 1999. — Vol. 3–4. — P. 76–93.

9. *Danilova L.I., Holodova E.A., Voronetsky B.K. et al.* Thyroid diseases in Belarus. Proceeding of international symposium. Ten years after the Chernobyl Cat. — Vienna: IAEA, 1996. — P. 45–47.

10. *Gail P. Risbridger.* Activins and inhibins in endocrine and other tumors // Endocrine Rev. — 2005. — Vol. 22 — № 6. — P. 835–858.

11. Guidelines for Iodine Prophylaxis following Nuclear Accidents. — Geneva: WHO, 1999. — P. 30.

12. Health consequences of the Chernobyl accident. Results of the IPHECA pilot project and related national programs. Scientific report. — Geneva: WHO, 1996. — P. 442–445.

13. *Robbins J. and Adams W.H.* Radiation effects in the Marshall Islands. In: Radiation and the Thyroid / S. Nagataki (ed.). — Tokyo: Excerpta Medica, 1989. — P. 11–24.

14. *Turner H.E. et al.* Angiogenesis in endocrine tumors // Endocrine Rev. — 2005. — Vol. 24. — № 5. — P. 600–632.

СИНДРОМ ГИПОГОНАДИЗМА

(Окороков А.Н., Холодова Е.А.)

12.1. Гипогонадизм у женщин

Гипогонадизм — патологическое состояние, обусловленное снижением функции половых желез.

Гормональная функция яичников. В яичниках вырабатываются эстрогены, прогестерон и небольшое количество андрогенов. Место образования эстрогенов — клетки *theca interna*. Клетки желтого тела продуцируют прогестерон как промежуточную субстанцию в биосинтезе эстрогенов. В клетках стромы вырабатываются в небольшом количестве андрогены (большая их часть — в надпочечниках).

Первоначальный источник образования стероидных гормонов яичников — холестерин. При регулирующей роли лютропина гипофиза из холестерина образуется прегненолон. Это непосредственный предшественник прогестерона, из которого образуются α- и β-прогестероны. В дальнейшем биосинтез эстрогенов и андрогенов идет по 2 путям: через прогестерон (преимущественно в клетках гранулезы фолликула) и через прегненолон в клетках *theca interna*. Из вен яичников в кровь поступают в основном эстрадиол и в небольшом количестве эстрон.

В настоящее время известно более 20 эстрогенных фракций, которые делятся на 2 группы: классические (эстрадиол, эстрон, эстриол) и неклассические фенолстероиды. По биологической активности классические эстрогены располагаются следующим образом: эстрадиол > эстрон > эстриол. В период созревания фолликула вплоть до овуляции яичники выделяют в кровь в основном эстрадиол. Наибольшая

концентрация его в крови наблюдается в период овуляции, затем она снижается.

В здоровых яичниках с достаточной активностью ферментов такие промежуточные продукты биосинтеза андрогенов, как дегидроэпиандростерон, андростендион, тестостерон, превращаются в гранулезной ткани в эстрогены.

Эстрогены, выделившиеся из яичников в кровь, циркулируют в ней в основном (до 90%) в форме, связанной с белками. Это связывание с белками осуществляется в печени. В печени также происходят гидроксилирование, окисление и разрушение стероидов, а также соединение эстрогенов и их метаболитов с серной и глюкуроновой кислотами. Экскреция эстрогенов в течение первых 7—10 дней нормального 28-дневного менструального цикла низкая, и все 3 фракции эстрогенов — эстрадиол, эстрон и эстриол — выделяются с мочой в количестве 24 мкг.

С 11-го дня экскреция эстрогенов с мочой повышается и достигает своего максимума (до 46,1 мкг/сут) к середине менструального цикла, когда созревший фолликул разрывается и происходит овуляция.

Абсолютная величина продукции эстрогенов в период предовуляционного цикла достигает 400 мкг/сут. После овуляторного пика экскреция эстрогенов снижается и затем снова повышается на 21—22-й день менструального цикла до 25 мкг/сут в момент расцвета желтого тела. Непосредственно перед наступлением менструации секреция всех трех фракций эстрогенов определяется в пределах 18—20 мкг/сут.

С мочой выделяются в основном конъюгированные формы стероидных гормонов и их метаболитов: прогестерон и 20-α-дигидропрогестерон — в форме прегнандиола, тестостерон и андростерон — в форме андростерона, этиохоланалона и дегидроэпиандростерона, эстрон и эстрадиол — в форме эстриола.

Эстрогены способствуют увеличению размеров матки, влагалища, пролиферации эндо- и миометрия, обеспечивают развитие вторичных женских половых признаков (развитие молочных желез, формирование женской фигуры и соответствующих особенностей скелета), ускоряют дифференцировку и окостенение скелета, оказывают анаболическое действие.

Основным источником прогестерона служат яичники и плацента. В яичниках он образуется главным образом в лютеиновых клетках желтого тела; кроме того, прогестерон синтезируется в небольших количествах интерстициальными клетками, клетками *theca interna* и гранулезными клетками фолликула в поздней фолликулиновой фазе. Ос-

новной предшественник в биосинтезе прогестерона - прегненолон, продукт превращения холестерина.

Превращение холестерина в прегненолон контролируется стероидогенным острым регуляторным протеином (*star*-протеин). Превращение прегненолона в прогестерон происходит благодаря воздействию ферментов 3-β-гидроксистероиддегидрогеназы и Δ-4-5-изомеразы, находящихся в микросомах и митохондриях клеток яичника.

При отсутствии оплодотворения яйцеклетки желтое тело функционирует в течение 10–12 дней, а затем подвергается обратному развитию, и наступает менструация. При оплодотворении яйцеклетки желтое тело функционирует в течение 3,5–4 месяцев и носит название желтого тела беременности. В конце беременности оно также подвергается обратному развитию.

В соответствии с изменениями активности желтого тела колеблется и концентрация в крови прогестерона. Содержание прогестерона в крови за 2–4 дня до овуляции составляет 1,98–1,96 нг на 1 мл плазмы. Это прогестерон фолликулярного происхождения. Через день после овуляции концентрация прогестерона повышается до 4,08 нг/мл и на 17-й день цикла достигает 5,56, а на 19-й день — 6,93 нг/мл. Затем концентрация прогестерона снижается и к 25-му дню цикла составляет лишь 2,4 нг/мг.

Количество прогестерона, выделяемого за сутки, составляет в фолликулиновой фазе цикла 0,75–2 мг, в лютеиновой — 15–20 мг.

Прогестерон тормозит сократительную мышечную возбудимость матки, стимулирует рост альвеол в молочных железах, подавляет действие эстрогенов на слизистую оболочку матки в менструальном цикле, создает в матке условия к восприятию оплодотворенной яйцеклетки и вынашиванию плода.

В печени прогестерон превращается в прегнандиол, который соединяется с глюкуроновой кислотой и выделяется с мочой.

В яичниках образуются также андрогены — андростендион, тестостерон, эпитестостерон. Местами образования этих андрогенов считаются интерстициальные клетки яичников, клетки ворот яичника, *theca interna* фолликулов и *rete ovarii*. В первой фазе менструального цикла экскреция тестостерона низкая и колеблется от 5 до 10 мкг/сут, в период овуляции повышается до 20 мкг/сут, затем снова снижается и значительно возрастает в поздней лютеиновой фазе на 26–30-й день менструального цикла до 30 мкг/сут, после чего снова становится низкой в период менструаций. Андрогены оказывают анаболическое влияние, участвуют в формировании вторичных половых признаков.

Функция яичников находится под контролем гипоталамо-гипофизарной системы. В результате совместного влияния фоллитропина и малых количеств лютропина происходят рост и развитие фолликулов, а также образование и секреция ими эстрогенов. Овуляция наступает при возникновении овуляторного пика лютропина, вызванного предовуляторным пиком эстрогенов. В свою очередь, гормоны яичников, воздействуя на гипоталамические центры, продуцирующие гонадолиберины, регулируют секрецию гипофизом гонадотропных гормонов. Малые количества эстрогенов стимулируют секрецию фоллитропина, а большие (физиологические) тормозят ее. Усиление секреции лютропина гипофизом происходит под влиянием малых количеств прогестерона, а торможение ее — под влиянием больших количеств прогестерона.

Стадии развития половой системы у женщин см. в табл. 12.1, 12.2 (Marshal и Tanner).

Таблица 12.1

Стадии развития лобкового оволосения

Стадии	Признаки	Средний возраст
Стадия 1	Оволосение отсутствует	До 10 лет
Стадия 2	Рост редких, длинных, слегка пигментированных волос в основном вдоль половых губ	11–12
Стадия 3	Рост пигментированных длинных волос; распространяются на область лобка	12–12,5
Стадия 4	Оволосение занимает всю область лобка, но отсутствует на промежности и внутренней поверхности бедер	13–13,5
Стадия 5	Тип оволосения взрослый: треугольник, обращенный вершиной вниз. Небольшое количество волос на внутренней поверхности бедер	> 14 лет

Таблица 12.2

Стадии развития молочных желез

Стадии	Признаки	Средний возраст
Стадия 1	Молочные железы препубертатные; железистая ткань отсутствует; диаметр ареолы < 2 см; ареолы бледно окрашены	До 10 лет

Стадии	Признаки	Средний возраст
Стадия 2	Появление железистой ткани молочных желез; железа начинает выступать над поверхностью грудной клетки; увеличение диаметра ареолы	10,5–11,5
Стадия 3	Молочные железы и ареолы выступают в виде конуса, без границы между ними, появляется окрашивание ареолы	12,5 - 13
Стадия 4	Ареола интенсивно окрашена, выступает в виде второго конуса над тканью молочной железы	13–13,5
Стадия 5	Зрелая грудь; выступает только сосок; контур между тканью молочной железы и ареолой сглажен	14–15

Нормальное содержание гормонов половых желез и их метаболитов в крови у женщин представлено в табл. 12.3.

Таблица 12.3

Уровень в крови эстрадиола, прогестерона, лютропина у женщин на протяжении нормального менструального цикла
(М.Г. Арсеньева, О.Н. Савченко, Г.С. Степанов)

Фаза цикла	Фоллитропин, МЕ/л	Лютропин, МВл	Эстрадиол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л
Пролиферация	6–14	10–18	0,18–0,72 (50–200 пг/мл)	0,0006–0,0025 (0,20–0,80 нг/мл)
Овуляция	14–20	40–70	137–1,8 (380–500 пг/мл)	0,0047–0,0064 (1,50–2,00 нг/мл)
Секреция	4–9	8–12	0,29–0,54 (80–150 пг/мл)	0,0032–0,0064 (1,00–2,00 нг/мл)

Первичный гипергонадотропный гипогонадизм

Гипофункция яичников, обусловленная их врожденным недоразвитием или постнатальным повреждением. При этом уровень гонадотропинов в крови повышен (гипергонадотропный гипогонадизм) наряду с резким снижением секреции эстрогенов.

Этиология и патогенез. Причины первичного женского гипогонадизма:

- врожденные нарушения половой дифференцировки: дисгенезия гонад (синдром Шерешевского—Тернера), врожденная гипоплазия яичников;
- повреждение яичников инфекционным процессом (туберкулез, сифилис, эпидемический паротит);
- ионизирующее облучение;
- аутоиммунный оофорит;
- хирургическое удаление яичников.

В основе патогенеза первичного гипогонадизма лежит уменьшение продукции эстрогенов поврежденными или неразвитыми яичниками, в результате чего возникают атрофические изменения половых органов и молочных желез. При выключении функции яичников до пубертатного периода вторичные половые признаки не развиваются.

Клиническая картина. При повреждении яичников в детском возрасте вторичные половые признаки не развиваются или выражены недостаточно (недоразвитие молочных желез, скудное оволосение на лобке, в подмышечных областях).

Матка, влагалище, яичники остаются недоразвитыми, отмечается первичная аменорея. Характерны евнухоидные пропорции тела, узкий таз, плоские ягодицы.

При развитии гипогонадизма в постпубертатном периоде диспропорция скелета не наблюдается, недоразвитие половых органов менее выражено, менструации исчезают (вторичная аменорея), часто отмечается клиника вегетоневроза.

Диагностика. Содержание в крови эстрогенов резко снижено ($E_2 < 0{,}1$ нмоль/л), гонадотропинов — повышено (лютропина до 50—130 мЕ/л, фоллитропина до 50—100 МЕД/л).

При ультразвуковой сонографии выявляется гипоплазия матки и яичников. При рентгенологическом исследовании костно-суставной системы отмечаются задержка сроков созревания скелета, остеопения или остеопороз (обычно в костях лучезапястного сустава и позвоночника).

Лечение заключается в применении половых гормонов в режиме заместительной терапии. Назначается этинилэстрадиол в таблетках по 0,025—0,05 мг в день курсами по 3 недели с перерывом в 1 неделю. После 2 курсов с наступлением менструальноподобной реакции переходят на комбинированные эстроген-гестагенные препараты (марвелон, силест, диане-35, триквилар). В возрасте старше 40 лет предпочтительнее назначение цикло-прогиновы, климена, климонорма, трисеквенса после дополнительного исследования с целью исключения опухоли матки или молочных желез.

Противопоказаниями к заместительной терапии половыми гормонами служат недостаточность функции почек или печени, тромбофлебит, новообразования матки, молочных желез.

При длительной заместительной терапии необходим контроль состояния органов малого таза и молочных желез не реже 1 раза в 12 месяцев.

Синдром Шерешевского—Тернера (дисгенезия гонад) — заболевание, обусловленное аномалией половых хромосом, вследствие чего резко нарушается развитие гонад в раннем эмбриональном периоде и в дальнейшем наступает первичный гипогонадизм. Синдром встречается с частотой примерно 1 случай на 3000 родившихся девочек.

Этиология и патогенез. В основе заболевания лежит аномалия половых хромосом. Вместо присущих женскому организму половых хромосом XX чаще всего имеется лишь одна X-хромосома вследствие потери второй половой хромосомы в процессе мейоза. В связи с этим возникает неполный хромосомный набор (кариотип 45,X0). Однако возможны различные варианты мозаицизма: 45,X0/46,XX; 45,X0/46,XY; 45,X0/47,XXX и др.

Врожденное неразвитие половых желез вызывает первичный гипогенитализм. Гонады у больных отсутствуют, вместо них имеются лишь соединительнотканные тяжи. Матка гипоплазирована. Могут быть врожденные дефекты внутренних органов.

Клиническая картина. Заподозрить заболевание можно уже при рождении — по характерному отеку на тыльных поверхностях кистей и стоп и рыхлым кожным складкам на затылке. Нередко ребенок рождается с низкой массой и малой длиной тела.

Основные симптомы болезни в детском возрасте при классическом варианте (45,X0): крыловидные складки на шее, низкая граница роста волос сзади, маленькая нижняя челюсть, оттопыренные уши, высокое готическое небо, широкая грудная клетка, широко расставленные соски, вальгусное искривление в области локтевых суставов и выпуклые ногти на пальцах рук. Рост больных почти всегда меньше 3-й процентили, средний рост взрослых больных составляет 140,3±5,5 см (не выше 150 см). С возрастом отчетливее проявляются пигментированные пятна на коже. Часто отмечаются аномалии скелета: вдавление в области грудины, укорочение IV и V пястных костей, умеренное отставание костного возраста от хронологического, не превышающее обычно 3 лет, умеренный остеопороз.

Возможны пороки развития внутренних органов: незаращение межжелудочковой перегородки, артериального (боталлова) протока, стеноз легочной артерии, коарктация аорты, окклюзия почечных артерий с последующим развитием артериальной гипертензии, пороки

развития почек (двойные лоханки, гипоплазия почки, подковообразная почка). У некоторых больных имеются врожденные дефекты органа зрения (птоз, дальтонизм, косоглазие и др.), характерны рецидивирующие средние отиты, нередко бывают тугоухость и нарушения восприятия пространства.

У больных часто отмечается появление зоба (вследствие лимфоцитарного тиреоидита), воспалительное поражение кишечника с болями в животе, тенезмами, кровавой диареей, повторные желудочно-кишечные кровотечения в связи с желудочно-кишечными телеангиэктазиями.

Вторичные половые признаки отсутствуют или слабо выражены (скудное оволосение на лобке и в подмышечных областях, отсутствие молочных желез, аменорея). Отмечаются гипоплазия больших и малых половых губ, матки, узкое влагалище. Яичники не определяются. При наличии у больных зачатков ткани яичка (хромосомный набор 45,X0/46,XY) появляются признаки вирилизации (гипертрофия клитора, гирсутизм, гипертрихоз). У больных с мозаицизмом (кариотип 45,X0/46,XX) возможны некоторый рост молочных желез и даже появление менструальноподобных кровотечений.

Диагностика. Лабораторные данные. Уровень гонадотропинов в плазме крови (особенно фоллитропина) повышен. Уровень эстрадиола в плазме крови очень низкий (менее 0,05 нмоль/л).

У больных и их родственников в большом проценте случаев повышен титр антител к тиреоидным антигенам. У $^1/_3$ больных нарушена толерантность к глюкозе.

При исследовании хромосомного набора чаще всего выявляется кариотип 45,X0. Мозаицизм может быть представлен в виде 45,X0/46,XX; 45',X0/46,XY; 45,X0/47,XXX и др. Половой хроматин отрицателен при наборе хромосом 45,X0 или 45,X0/46,XY; при наборе 45,X0/46,XX он определяется в небольшом количестве.

Рентгенографические исследования. Турецкое седло чаще обычной величины, реже уменьшено, нередко определяется гиперпневматизация пазухи основной кости. На рентгенограммах других костей отмечается остеопороз с наличием кистоподобных дефектов костного вещества с четкими границами, в метаэпифизарных зонах патологическое синостозирование, отставание костного возраста от хронологического (задержка созревания скелета обычно на 3–3,5 года). При ультразвуковой сонографии определяется резкая атрофия матки и яичников.

Лечение — см. Лечение первичного гипогонадизма.

Дисгенезия гонад при кариотипе XX. У некоторых фенотипически нормальных девочек бывает такая же дисгенезия яичников, как при

кариотипе 45,X0, но без сопутствующих соматических признаков синдрома Шерешевского—Тернера. В таких случаях речь идет о «чистой» дисгенезии гонад.

В детском возрасте заболевание распознается редко, так как наружные половые органы больных сформированы правильно, отсутствуют аномалии развития, темп роста нормальный. Однако в соответствующем возрасте не развиваются вторичные половые признаки, отсутствуют менструации. Яичники при УЗИ не определяются, вместо них — соединительнотканные тяжи (остатки гонад). Задержка слияния эпифизов приводит к формированию евнухоидного типа телосложения. Уровень гонадотропинов в крови высокий, эстрогенов — низкий.

Лечение заключается в заместительной терапии эстроген-гестагенными препаратами.

Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

Обусловлен недостаточной секрецией гонадотропных гормонов.

Этиология и патогенез. Причины вторичного гипогонадизма:

- заболевания гипоталамо-гипофизарной системы и нарушение взаимоотношения между гипоталамусом и гипофизом (опухоль, перенесенные инфекционно-воспалительные процессы в гипоталамо-гипофизарной области, синдром Шиена, болезнь Симмондса, синдромы гиперпролактинемии, черепно-мозговая травма, гиперсоматотропизм);
- алиментарная дистрофия;
- лучевая терапия, направленная на гипоталамо-гипофизарную зону;
- аутосомно-рецессивное наследование дефицита гонадотропных гормонов.

В результате воздействия названных этиологических факторов нарушается продукция гонадотропин-рилизинг-гормонов (люлиберина, фоллиберина) или гонадотропинов (лютропина, фоллитропина) и развивается вторичный гипогонадизм.

Клиническая картина обусловлена основным заболеванием, на фоне которого отмечаются аменорея, обратное развитие вторичных половых признаков, гипоплазия матки и наружных половых органов.

Диагностика. Уровень гонадотропных гормонов и эстрогенов в крови снижен.

При компьютерной томографии может выявляться опухоль гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингома и др.). При ультразвуковом исследовании органов малого таза обнаруживается гипоплазия матки и яичников.

Лечение вторичного гипогонадизма у женщин заключается в проведении терапии по поводу основного заболевания (т.е. в ряде случаев в устранении причины). Для стимуляции гонадотропной функции гипофиза применяется кломифен (клостильбегит) по 50–100 мг в день в течение 5 дней, начиная с 5-го дня стимулированного менструального цикла или менструальноподобной реакции. В настоящее время при гипогонадотропном гипогонадизме с успехом используется препарат люлиберин по 50–100 мг внутримышечно в течение 10–15 дней до достижения овуляции (под контролем УЗИ и гормональных тестов).

Синдром гиперпролактинемии. Основная причина развития данного синдрома — гормонально-активная опухоль гипофиза, пролактинома, продуцирующая избыточное количество пролактина. Пролактиномы могут быть микро- и макроаденомами и относятся к достаточно частым гормонально-активным опухолям гипофиза (составляют 25–40% всех аденом гипофиза).

Причиной синдрома гиперпролактинемии могут быть и смешанные опухоли гипофиза. Соматомаммотропные опухоли гипофиза продуцируют соматотропин и пролактин, клинически проявляются в виде акромегалий и синдрома гиперпролактинемического гипогонадизма; аденомы гипофиза, продуцирующие пролактин и кортикотропин, клинически проявляются в виде болезни Иценко—Кушинга и галактореи-аменореи.

Причиной заболевания могут быть также гормонально-неактивные супраселлярные новообразования (инсиденталомы), а также органические поражения гипоталамуса (саркоидоз, ксантоматоз), при которых имеет место выпадение функции отдельных ядер гипоталамуса.

В последние годы сформировалось представление о наличии функциональных, неопухолевых, форм синдрома гиперпролактинемии, развивающихся вследствие длительной повышенной гипоталамической стимуляции гипофиза. Причинами возникновения синдрома могут быть также дефект механизма обратной связи, в частности, между эстрогенами и пролактином, эстрогенами и гонадотропинами, а также нарушение дофаминергического контроля секреции люторонина и пролактина, аномального продуцирования катехоламинов.

Патогенез синдрома гиперпролактинемической гипофункции яичников. Гиперпролактинемия обусловливает нарушение выделения гонадотропинов и изменяет стероидогенез в яичниках. В свою очередь, снижение уровня эстрогенов усугубляет гипоталамо-гипофизарно-гонадную дисфункцию. Повышение секреции пролактина приводит к галакторее, нарушению менструального цикла вплоть до аменореи. Гиперпролактинемия нередко становится причиной ановуляторной

дисфункции яичников, бесплодия, неполноценности лютеиновой фазы у женщин с ненарушенным менструальным циклом.

Клиническая картина. Один из ранних симптомов заболевания — галактореи различной степени выраженности. Галактореи бывает постоянной и непостоянной, минимально выраженной (лишь при надавливании на грудные железы) и спонтанной. При этом у больных нет жалоб на нагрубание молочных желез или боли. В стадии развернутой клинической симптоматики характерны нарушения менструального цикла в виде аменореи, опсоменореи. У части больных галактореи и аменорея развиваются одновременно.

В первые годы заболевания признаки атрофии половых органов отсутствуют, размеры яичников нормальные. В дальнейшем выявляются атрофия матки и яичников, у некоторых больных наблюдаются склерокистозные яичники.

Одна из основных жалоб больных — бесплодие. Большинство больных имеют избыточный вес, что обусловлено гиперпролактинемией (увеличивается синтез жира из углеводов) и снижением в крови уровня эстрогенов. У многих больных имеется гирсутизм, что обусловлено нарушением обмена надпочечниковых андрогенов.

При смешанных аденомах гипофиза, продуцирующих пролактин и соматотропин, в клинической картине синдрома появляются признаки акромегалии. Могут быть также аденомы гипофиза, секретирующие одновременно пролактин, кортикотропин и соматотропин. В этих случаях к описанной симптоматике присоединяются клинические признаки гиперкортицизма.

Чаще синдром гиперпролактинемии развивается в возрасте 20–40 лет, но встречаются случаи заболевания в пубертатном периоде.

Диагноз синдрома гиперпролактинемии основывается на следующих критериях:

1. Выявление основных клинических симптомов: галактореи, аменореи, бесплодия.
2. Определение уровня пролактина в крови: характерны значительное увеличение базального уровня пролактина и отсутствие нормальных суточных колебаний (в норме максимум подъема — ночью, а также в дни менструации). Наиболее высокий уровень пролактина в крови характерен для пролактиномы. Значительное увеличение уровня пролактинемии в динамике говорит о росте пролактиномы.
3. Уровень гонадотропинов в крови у большинства больных снижен (особенно лютропина), содержание эстрогенов в крови снижено.

4. Базальная секреция соматотропина при пролактиномах подавлена, нарушен суточный ритм соматотропина, извращена его реакция на гипергликемию.
5. У большинства больных выявляется гиперинсулинемия.
6. Проба с метоклопрамидом (церукалом, регланом), мощным блокатором действия дофамина и стимулятором секреции пролактина: в норме внутривенное введение препарата в дозе 10 мг приводит через 2 ч к 10-кратному увеличению уровня пролактина по сравнению с базальным уровнем; у больных с пролактиномой отсутствует реакция на препарат или увеличение уровня пролактина выражено крайне незначительно. Проба с тиролиберином (рифатироином), позволяющая оценить гипофизарные резервы пролактина: тиролиберин вводится внутривенно в дозе 200--500 мкг, уровень пролактина исследуется до введения препарата и спустя 15—30—120 мин после этого; в норме введение тиролиберина через 15—20 мин вызывает 5—7-кратное увеличение уровня пролактина по сравнению с базальным уровнем. У больных с пролактиномой увеличение пролактина в крови при введении тиролиберина незначительно выражено или даже отсутствует.
7. Офтальмологическое исследование при наличии пролактиномы может выявить ограничение полей зрения, снижение остроты зрения, застойные соски зрительных нервов.
8. Выявление при компьютерной томографии черепа или магнитно-резонансной томографии признаков пролактиномы.

Дифференциальная диагностика проводится со следующими заболеваниями:

- галакторея при первичном гипотиреозе (синдром ВанВика—Росса—Хеннеса) обусловлена гиперпродукцией тиролиберина, что приводит к увеличению продукции тиротропина и пролактина; для синдрома ВанВика—Росса—Хеннеса характерны наличие галактореи, аменореи, гипотиреоза, высокие уровни тиротропина, тиролиберина, пролактина и низкое содержание в крови тиреоидных гормонов (T_3, T_4);
- галакторея при синдроме склерокистозных яичников. Характерны аменорея или опсоолигоменорея, бесплодие, гипертрихоз, гиперпролактинемия, галакторея, увеличение и изменение структуры яичников, выявляемое при ультразвуковом исследовании;
- галакторея при врожденной гиперплазии коры надпочечников;

- галакторея при эстрогенпродуцирующих опухолях. При клиническом исследовании подтверждается или исключается опухоль надпочечников, яичников, наряду с которой развивается галакторея;
- галакторея ятрогенная. Обусловлена приемом контрацептивов, допегита, седативных средств, церукала, резерпина, морфина, нейролептиков, циметидина, частыми гипогликемиями у больных сахарным диабетом 1-го типа;
- галакторея при повреждении грудной клетки (торакотомия, односторонняя мастэктомия, ожоги), частой пальпации грудных желез;
- галакторея при фиброзно-кистозной мастопатии;
- галакторея при соматических заболеваниях (хронические болезни печени и почек).

Лечение. 1. При наличии пролактиномы (макроаденомы) рекомендуется операция гипофизэктомии через трансфеноидальный микрохирургический доступ.

Показания для гипофизэктомии: прогрессирующий рост опухоли, появление офтальмологической патологии (снижение зрения, битемпоральная гемианопсия, атрофия зрительных нервов), отсутствие эффекта от консервативного лечения.

2. Лучевая терапия проводится при наличии опухоли гипофиза и отсутствии показаний к оперативному вмешательству или отказе больного от операции.

3. Медикаментозная терапия. Основным лечебным препаратом при гиперпролактинемии служит парлодел (бромкриптин, абергин) — полусинтетический агонист дофаминергических рецепторов, алкалоид спорыньи.

Фармакологическое действие направлено на снижение секреции пролактина.

Лечение начинается с дозы 2,5–5 мг/сут в вечернее время после еды, затем дозу увеличивают до 7,5–10 мг/сут, и достаточность суточной дозы контролируется уровнем пролактина через 1 месяц от начала лечения. Адекватная поддерживающая доза применяется длительно. На фоне лечения у большинства женщин восстанавливаются менструальный цикл и фертильность.

В настоящее время для снижения уровня пролактина применяется неэрголиновый препарат — норпролак, производное трициклических бензогуанолинов, обладающий пролонгированным действием. Норпролак (квинаголид) — селективный агонист $Д_2$-дофаминовых рецепторов, вызывает снижение пролактина в крови. Длительность действия — 24 ч.

Норпролак выпускается в таблетках по 25, 50, 75 и 150 мкг. Начальная доза составляет 25 мкг/сут в течение 3 дней, затем 50 мкг/сут в течение следующих 3 дней, с 7-го дня назначают 75 мкг/сут. При необходимости дозу повышают на 75–150 мкг через каждые 4 недели до максимальной — 300 мкг/сут.

Для лечения синдрома гиперпролактинемии широко применяется также препарат длительного действия каберголид (достинекс) — селективный агонист центральных $Д_2$-дофаминовых рецепторов, который вызывает снижение уровня пролактина в крови. Он оказывает более длительное действие, чем бромокриптин (снижение уровня пролактина отмечается еще в течение 7–28 дней после прекращения приема каберголина). Достинекс выпускается в таблетках по 0,5 мг.

Для лечения гиперпролактинемии начальная доза составляет по 0,25 мг 1 раз в неделю, затем дозу повышают постепенно (на 0,5 мг ежемесячно), средняя терапевтическая доза составляет 1 мг 1 раз в неделю, имеется опыт применения доз 4,5 мг в неделю.

При лечении гиперпролактинемии названными дофаминергическими средствами возможны побочные эффекты: головокружения, головная боль, сонливость, снижение артериального давления (обычно ортостатическая артериальная гипотензия), тошнота (редко рвота), запор или диарея. Побочные эффекты выражены значительно меньше у препаратов длительного действия.

С целью дополнительной стимуляции овуляции, если она не наступила через 5–6 месяцев от начала патогенетической терапии, можно использовать прогестины (норколут, дюфастон) на фоне нормопролактинемии во 2-й половине цикла. При отсутствии эффекта проводится лечение кломифеном (клостильбегит, кломид). При этом эффективность может быть достигнута, если уровень эстрогенов в пределах нормальных величин.

12.2. Гипогонадизм у мужчин

Ген, определяющий дифференцировку гонады по мужскому типу, локализован в Y-хромосоме. У плода мужского пола на 6–7-й неделе внутриутробного развития формируются зачатки семенных канальцев. На 8-й неделе появляются клетки Лейдига, которые продуцируют тестостерон. Основой развития внутренних половых органов являются вольфовы и мюллеровы протоки. Вольфовы протоки дифференцируются в придатки яичка, семенные пузырьки, семяпровод под действием тестостерона фетальных тестикул. Мюллеровы протоки регрессируют

к 10–11-й неделе эмбрионального развития под действием антимюллерова фактора, продуцируемого фетальными тестикулами.

Наружные половые органы у плода мужского пола формируются с 12-й по 20-ю неделю внутриутробного развития под действием андрогенов. Под действием андрогенов происходит формирование предстательной железы и мочеиспускательного канала из урогенитального синуса, полового члена и кавернозных тел из урогенитального бугорка, мошонки — из половых валиков, а также придатка яичка, семенного пузырька, семяпровода — из мезонефрального протока. Клетки Лейдига в процессе внутриутробного развития функционируют под действием хорионического гонадотропина плаценты. После рождения концентрация тестостерона в сыворотке крови определяется стимуляцией гонадотропинов.

Стадии развития половой системы у мужчин см. в табл. 12.4 (Marshal и Tanner).

Таблица 12.4

Стадии развития наружных гениталий и полового оволосения

Стадии	Признаки	Объем яичек по орхидометру Prader, мл	Средний возраст (лет)
1	Оволосение отсутствует; яички, мошонка и половой член допубертатные	2–3	До 10
2	Рост редких пигментированных волос вокруг основания полового члена; мошонка увеличивается, становится слегка окрашенной	4	11,7±1,3
3	Волосы становятся темнее и гуще, располагаются на лонном сочленении; начинается рост полового члена в длину; мошонка начинает приобретать складчатость	10	13,2±0,8
4	Оволосение лобковой области полное, но отсутствует оволосение бедер и нижней части живота; половой член продолжает расти в длину; увеличивается диаметр головки; наружные гениталии приобретают пигментацию	12	14,7±1,1
5	Взрослый «ромбовидный» тип оволосения; наружные гениталии достигают максимальных размеров	15	15,5±0,7

Классификация гипогонадизма у мужчин

А. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм

1. Врожденный:
   - 1.1. Анорхизм.
   - 1.2. Первичная гипоплазия яичек.
   - 1.3. Крипторхизм.
   - 1.4. Синдром Клайнфельтера.
   - 1.5. XX-синдром у мужчин (синдром де ля Шапеля).
   - 1.6. Синдром Жозефа II, или XXXXY-синдром.
   - 1.7. Синдром Шерешевского—Тернера у мужчин и синдром Нунан.
   - 1.8. Синдром Рейфенштейна.
   - 1.9. Синдром XYY.
   - 1.10. Миотоническая дистрофия.
   - 1.11. Синдром дель Кастильо (Сертоли-клеточный синдром).
   - 1.12. Первичная недостаточность клеток Лейдига (генетически обусловленные дефекты биосинтеза тестостерона).
   - 1.13. Синдром неполной маскулинизации.
2. Приобретенный:
   - 2.1. Инфекционно-воспалительное поражение яичек (орхит).
   - 2.2. Воздействие неблагоприятных внешних факторов.
   - 2.3. Опухоли яичек.
   - 2.4. Травма яичек.
   - 2.5. Влияние цитостатических препаратов.

Б. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм

1. Врожденный:
   - 1.1. Синдром Каллмена (I, II, III).
   - 1.2. Изолированный гипогонадотропный гипогонадизм:
     - а) с пониженной продукцией фоллитропина и лютропина;
     - б) с пониженной продукцией лютропина (синдром Паскуалини);
     - в) с пониженной продукцией фоллитропина.
   - 1.3. Гипофизарный нанизм.
   - 1.4. Краниофарингиома.
   - 1.5. Синдром Мэддока.
   - 1.6. Синдром Лоренса—Муна—Барде—Бидля.
   - 1.7. Синдром Прадера—Вилли.
2. Приобретенный:
   - 2.1. Инфекционно-воспалительное поражение гипоталамо-гипофизарной области.

2.2. Адипозогенитальная дистрофия.
2.3. Опухоли гипоталамо-гипофизарной области.
2.4. Выпадение тропных функций в результате травматического или хирургического повреждения гипоталамо-гипофизарной области.
2.5. Гиперпролактинемический гипогонадизм.

В. Гипогонадизм при общих заболеваниях:

1. Гипогонадизм при циррозе печени.
2. Гипогонадизм при хронической почечной недостаточности.
3. Гипогонадизм при других эндокринных заболеваниях (при сахарном диабете, тиреотоксикозе, синдроме Иценко—Кушинга).
4. Гипогонадизм при нервной анорексии.

Клиническая картина. При воздействии этиологических факторов в препубертатном периоде и отсутствии соответствующего лечения все признаки гипогонадизма проявляются в пубертатном периоде, нарушаются нормальные соотношения скелета и формируются евнухоидные пропорции тела (высокий рост, непропорционально длинные конечности). Скелетная мускулатура слабо выражена, мышечная сила снижена, отложение жира происходит по женскому типу (в области ягодиц, бедер). Не происходит мутации голоса, он остается высоким. Оволосение на лобке и в подмышечных впадинах скудное, на лице отсутствует или слабо выражено. Наружные половые органы гипоплазированы. Половой член малых размеров. Яички уменьшены или полностью отсутствуют. Мошонка маленькая, дряблая, атоничная, депигментированная, с плохо развитыми складками, иногда складки полностью отсутствуют. У больных не возникают спонтанные утренние эрекции и поллюции. При первичном гипогонадизме развивается гинекомастия.

При воздействии факторов, повреждающих яички или гипоталамо-гипофизарную систему в постпубертатном периоде, развивается постпубертатный гипогонадизм. Такие формы гипогонадизма характеризуются нарастающей импотенцией, исчезновением спонтанных и адекватных эрекций, уменьшением роста волос на лице и в подмышечных впадинах, на лобке, уменьшением размеров яичек. У больных снижаются мышечная сила, психическая активность, жизненный тонус, возникает депрессия, появляется выраженная вегетативно-сосудистая дистония с приливами, психоэмоциональной лабильностью. Довольно часто появляется гинекомастия.

Таблица 12.5

Препараты тестостерона, применяемые для лечения гипогонадизма (Шабалов Н.П., 2003, с изм.)

Препарат	Форма выпуска	Эффективная доза (для взрослых)	Среднее время циркуляции в крови	Примечание
Препараты для приема внутрь				
Местеролон (Proviron-25) — метаболит 5а-ДГТ	Таблетки 25 мг	75–150 мг/сут в 3 приема	2–6 ч	Не подвергается первичному печеночному метаболизму при приеме внутрь, замещает только ДГТ-зависимые функции, т.е. нет полного спектра эффектов Т, необходимых для длительной заместительной терапии
Тестостерона ундеканоат (Andriol) — эфир естественного тестостерона	Капсулы 40 мг	80–120 мг/сут в 3 приема	3,7 ч	Не подвергается первичному печеночному метаболизму, однако обладает коротким периодом полувыведения, что требует частого приема препарата в заведомо высоких дозах
Т-циклодекстрин — эфир естественного тестостерона	Капсулы 40 мг	80–120 мг/сут в 3 приема сублингвально	6 ч	Из-за наличия циклодекстриновой оболочки медленнее, чем андриол, метаболизируется в организме. В остальном не отличается от андриола
Препараты для внутримышечного введения				
Тетрастерон (Sustanon-250, Omnadren-250) — комбинация из 4 эфиров тестостерона	Ампулы 250 мг в 1 мл масляного раствора	250 мг в/м 1 раз в 3–4 недели	21 день	Через 24–48 ч после введения концентрация тестостерона в крови резко увеличивается, постепенно снижается к 10–14-му дню и достигает исходной к 21-му дню. Наиболее частое побочное действие — гинекомастия
Тестэнат 10% (Testoviron-Depo-100) (Тестостерона энантат 0,11 и тестостерона пропионат 0,024)	Ампулы 100 мг в 1 мл масляного раствора	100 мгв/м 1 раз в 10–14 дней	8,5 суток	Затрудняет использование препарата; необходимость сравнительно частых инъекций
Тестостерона ундеканоат	Ампулы 1000 мг в 1 мл масляного раствора	1000 мг в/м 1 раз в 6–8 недель	34,9 суток	Имеет длительный период полужизни (до 8 недель), а начальный пик концентрации — невысокий, что позволяет избежать осложнений
Тестостерона буциклат	Ампулы 500 и 1000 мг в 1 мл водной суспензии	500–1000 мг в/м 1 раз в 3 месяца	60 суток	Наиболее приемлемый препарат для постоянной заместительной терапии
Препараты для трансдермального применения				
Андродерм, андропач — пластырь для аппликации на любой участок кожи, кроме мошонки		Содержит 10 или 15 мг естественного тестостерона, поддерживающего физиологическую концентрацию гормона в течение суток. Смена пластыря производится ежедневно утром		У 10% больных появляется раздражение кожи
Тестодерм (TTS) — пластырь для аппликации на мошонку				
Андрактим (2% ДТС в водно-спиртовом геле)		Наносят на грудную клетку или живот 1 раз в 2–3 дня		Гель не обеспечивает полный спектр эффектов тестостерона
Андрогель (1%-гель тестостерона)		Наносят на кожу в области предплечья плеча или живота по 5 г 1 раз в день		Возможны явления раздражения кожи в месте нанесения геля

Первичный врожденный гипогонадизм

Врожденный анорхизм — эмбриональная аномалия, характеризующаяся отсутствием яичек у нормальных по генотипу и фенотипу мальчиков.

Этиология неизвестна. Гибель эмбриональных яичек происходит на 20-й неделе внутриутробного развития плода.

Мальчик рождается с резко уменьшенным половым членом (нет кавернозных тел, головка полового члена недоразвита), недоразвитой мошонкой (иногда она отсутствует — «гладкая промежность»), яички не пальпируются и не функционируют. В пубертатном периоде выражены все признаки гипогонадизма тяжелой степени (евнухоидные пропорции скелета, высокий рост, длинные конечности, гинекомастия, отсутствие вторичных половых признаков, нередко ожирение).

Диагностика. При обследовании яички не обнаруживаются ни в мошонке, ни в паховых каналах. Кариотип 46,XY, половой хроматин отрицательный, уровень гонадотропинов в крови высокий, тестостерона — низкий, экскреция с мочой 17-КС резко снижена.

Лечение заключается в постоянном введении андрогенов (табл. 12.5) в течение всей жизни для ликвидации тестикулярной недостаточности. Заместительная терапия андрогенами начинается с пубертатного возраста (14–16 лет). Наиболее целесообразно назначать препараты андрогенов пролонгированного действия (сустанон по 1 мл (250 мг) 1 раз в месяц или тестэнат — 1 мл 10% раствора внутримышечно 1 раз в 10–14 дней). На фоне терапии увеличивается половой член, появляются вторичные половые признаки, увеличивается мышечная сила. Появляется способность к половой жизни, однако больные остаются бесплодными.

Синдром Клайнфельтера (дисгенезия семенных канальцев) — заболевание, обусловленное аномалией половых хромосом, характеризующееся первичным гипергонадотропным гипогонадизмом и нарушением сперматогенеза.

Патогенез. Заболевание обусловлено хромосомной аномалией, у больных чаще всего есть одна лишняя Y-хромосома, реже несколько X-хромосом (кариотип 47,XXY; 48,XXXY; 49,XXXXY). Наиболее часто мозаицизм представлен кариотипами 46,XY/47,XXY.

В эмбриональном периоде формирование яичек и мужских половых органов происходит нормально, что обусловлено наличием в кариотипе Y-хромосомы. Однако в пубертатном периоде возникают дегенеративные изменения яичка с нарушением его нормального развития и функции, недостаточной секрецией тестостерона, развитием первичного гипогонадизма. Гистологически при биопсии яичек в постпубертатном периоде обнаруживаются отсутствие сперматогенеза,

склерозирующая гиалинизация собственной оболочки семенных канальцев, дегенерация сустеноцитов, гиперплазии клеток Лейдига.

Больные жалуются на отсутствие оволосения на лице, половую слабость, бесплодие, увеличение грудных желез.

При классической форме синдрома Клайнфельтера больные высокого роста, пропорции тела евнухоидные. Вторичные половые признаки выражены слабо: скудное оволосение лица, подмышечных впадин, на лобке — по женскому типу. Половой член обычно нормальных размеров, яички маленькие, дряблые, иногда плотноватые. Для больных характерна половая слабость: эрекции слабые, количество эякулята небольшое, оргазм редко и неяркий. Вследствие азооспермии больные бесплодны. С увеличением числа Х-хромосом нарастает умственная отсталость. У некоторых больных отмечаются изменения глаз: двусторонний эпикантус, помутнение капсулы хрусталика, колобома радужки.

Диагноз: азооспермия, повышение в крови уровня гонадотропинов, соматотропина, снижение уровня тестостерона, нарушение толерантности к глюкозе, снижение экскреции с мочой 17-КС, всегда определяется половой хроматин (в норме половой хроматин в покоящихся ядрах эпителия слизистой оболочки рта у мужчин отсутствует или определяется не более чем в 5% клеточных ядер). При исследовании хромосомного комплекса чаще всего выявляется кариотип 47.XXY. При полисомии по Y-хромосоме кариотип может быть 47,XYY; 48,XYYY при отрицательном половом хроматине. В случае мозаицизма половой хроматин может быть отрицательным или положительным.

Лечение синдрома Клайнфельтера заключается в заместительной терапии андрогенами (сустанон или омнадрен по 250 мг внутримышечно 1 раз в месяц или тестэнат по 1 мл 10% раствора внутримышечно 2 раза в месяц) до получения стойкого клинического эффекта, затем доза уменьшается под контролем уровня тестостерона. Больные остаются бесплодными.

Синдром XX у мужчин (XX извращенный пол, синдром де ля Шапеля). *Этиология.* Заболевание возникает вследствие транслокации генов, контролирующих развитие мужских половых признаков и сперматогенез, с Y-хромосомы на Х-хромосому при конъюгации половых хромосом в мейозе.

Клиническая картина. Проявления синдрома XX у мужчин сходны с клинической картиной при синдроме Клайнфельтера. Отличительная особенность пациентов с синдромом XX у мужчин — нормальные пропорции тела и относительно низкий рост. Синдром встречается редко (1 на 9000 фенотипических мужчин).

При синдроме XX задержки умственного развития почти не встречается. При гистологическом исследовании ткани яичка находят такие же изменения, как при синдроме Клайнфельтера. В спермограмме отмечают азооспермию. Уровень тестостерона в плазме крови колеблется от нормального до пониженного, содержание ЛГ и ФСГ выше нормы.

Лечение. Бесплодие при синдроме XX у мужчин неизлечимо. Заместительная терапия препаратами тестостерона проводится только при наличии признаков недостаточной андрогенизации.

Синдром Жозефа II, или XXXXY-синдром. Заболевание характеризуется комплексом соматических аномалий при многократной полисомии X-хромосомы: отмечаются евнухоидные пропорции тела, гипоплазия полового члена и мошонки, атрофия яичек, брахицефалия, прогнатия или микрогения, иногда прогерия, дисплазия ушных раковин, монголоидное расположение глазных щелей, эпикант, гипертелоризм, косоглазие, выраженная миопия, укороченная шея.

При ультразвуковом исследовании почек и выделительной пиелографии у многих больных обнаруживается аномалии мочевыводящих путей.

Характерны также множественные скелетные аномалии: утолщение костей черепа, проксимальный радиоульнарный синостоз, клинодактилия, сколиоз, гиперлордозы. Отмечаются мышечная гипотония, слабоумие, выраженная задержка моторного развития.

Лечение. Проводится заместительная терапия препаратами тестостерона (сустанон или омнадрен по 250 мг внутримышечно 1 раз в месяц или тестэнат по 1 мл 10% раствора внутримышечно 2 раза в месяц, или небидо внутримышечно 1 мл 4 инъекции в год) до получения стойкого клинического эффекта, затем доза уменьшается под контролем уровня тестостерона в крови. Больные остаются бесплодными.

Синдром Шерешевского—Тернера у мужчин и синдром Нунан. Синдромом Шерешевского—Тернера (у мужчин и женщин) обозначается как синдром, при котором определяется кариотип 45 XO или мозаицизм (у мужчин 46 XY/45 XO). Синдромом Нунан предлагается обозначать тернеровский фенотип с нормальным кариотипом.

Патогенез. В основе патогенеза синдрома Шерешевского—Тернера у мужчин лежит перенос части генетического материала с отцовской Y-хромосомы на другие хромосомы, что позволяет сформироваться мужскому фенотипу. Синдром Нунан наследуется аутосомно-доминантно.

Клиническая картина. Клинически оба синдрома характеризуются низкорослостью и гипогонадизмом. Степень патологии яичек различна — от полного их отсутствия до небольшой гипоплазии. Характерны признаки недостаточной андрогенизации: скудное оволосение на лобке и лице, недостаточное развитие мускулатуры, высокий голос, малая физическая сила. Кроме того, и в том и в другом случае наблюдаются соматические нарушения, характерные для синдрома Шерешевского—Тернера у женщин: бочкообразная грудная клетка, короткая шея с крыловидными складками, деформация ушных раковин, различные дефекты внутренних органов и глаз. У некоторых больных отмечается умственная отсталость. Содержание гонадотропинов в плазме повышено, тестостерона — снижено. При исследовании эякулята выявляется чаще всего олигоспермия различной степени. На рентгенограммах кистей отмечается умеренное отставание костного возраста от паспортного. При синдроме Нунан в 55–75% случаев выявляются пороки сердца и крупных сосудов.

Лечение. Проводят заместительную терапию препаратами тестостерона андрогенами при выраженной андрогенной недостаточности.

Синдром дель Кастильо (Сертоли-клеточный синдром) — аплазия зародышевой ткани яичка, приводящая к бесплодию. При биопсии яичек обнаруживаются умеренное уменьшение размеров извитых канальцев семенников и отсутствие зародышевых клеток, семенные канальцы выстланы только клетками Сертоли. В эякуляте таких больных сперматозоиды не обнаруживаются. Причина заболевания неизвестна.

Больные в плане физического и полового развития не отличаются от здоровых мужчин. Единственная их жалоба — бесплодие. Лишь в отдельных случаях отмечается гипоплазия яичек, слабо выраженная. Кариотип нормальный — 46,XY.

Для *диагностики* решающее значение имеет гистологическое исследование тестикул, при котором выявляются семенные канальцы с несколько меньшим, чем обычно, диаметром. Стенки канальцев состоят только из клеток Сертоли с вакуолями. В богатой клетками интерстициальной ткани имеются скопления клеток Лейдига.

Лечение. В связи с нормальной функцией клеток Лейдига содержание в крови тестостерона при синдроме дель Кастильо нормальное, поэтому больные не нуждаются в заместительной андрогенной терапии.

Синдром Рейфенштейна (частичная нечувствительность к андрогенам). *Этиология.* При синдроме Рейфенштейна имеется генетически детерминированная частичная резистентность к андрогенам, заболевание наследуется Х-сцепленно рецессивно и связано с мутацией гена

Xcen-q22 (замещение одной аминокислоты в стероидсвязывающем домене рецепторов андрогенов Gly 743 на Val), что приводит к нарушению взаимодействия андрогенов с рецепторами и к резистентности к андрогенам.

Клиническая картина. Наиболее характерны нормостеническое телосложение, выраженная гинекомастия, гипоспадия, уменьшенный половой член, искривленный книзу в связи с короткой уздечкой, нормальное развитие мошонки, нередко крипторхизм.

Оволосение на лице и в подмышечных впадинах скудное, чаще пушковое, на лобке оволосение удовлетворительное, по женскому типу. Нередко к 30 годам отмечается преждевременное старение кожи.

Диагностика. Диагноз ставится на основании клинических данных, результатов исследования гормонов в крови и генетического исследования.

Половой хроматин отрицательный, кариотип 46 XY. Костный возраст соответствует паспортному или несколько его опережает.

В крови определяется высокий или нормальный уровень тестостерона, что доказывает наличие резистентности к андрогенам. Уровни эстрадиола и ЛГ повышены. Уровень дигидротестостерона в пределах нормы. Уровень ФСГ в пределах нормы или повышен. Объем эякулята чаще бывает резко снижен; в эякуляте отмечается азооспермия. При гистологическом исследовании ткань яичка покрыта выраженной белочной оболочкой, в интерстиции имеются зрелые гиперплазированные клетки Лейдига, в цитоплазме которых содержится липофусцин.

Лечение. Заместительная терапия андрогенами при синдроме Рейфенштейна не назначается. Производят выпрямление полового члена с ликвидацией гипоспадии и мастэктомию.

Синдром XYY — встречается редко (0,1—0,2% случаев в популяции), проявляется симптомами нерезко выраженного гипогонадизма. Больные высокого роста, нередко отличаются мышечной силой, характерно повышенная агрессивность больных. Яички гипоплазированы, половой член развит нормально, вторичные половые признаки выражены слабо, в спермограмме отмечается олигозооспермия. Уровень тестостерона в крови в норме или повышен.

Примерно у 20% мужчин с этой патологией сперматогенез протекает нормально, что может быть связано с делецией дополнительной Y-хромосомы во время митоза. У других больных сперматогенез нарушен. Заместительная терапия андрогенами не проводится.

Миотоническая дистрофия — наследуется как аутосомный доминантный признак. Классические симптомы заболевания: лобное об-

лысение, помутнение хрусталика, слабость скелетной мускулатуры, кардиомиопатия, миотония, полиорганная недостаточность, часто атрофия яичек. Обычно поражаются только семенные канальцы. В крови определяется низкий уровень ингибина, увеличение содержания ФСГ, концентрация тестостерона и ЛГ обычно нормальные.

Синдром неполной маскулинизации — вариант ложного мужского гермафродитизма. У пациентов с кариотипом 46,XY и отрицательным половым хроматином яички расположены либо в расщелине мошонке, либо по ходу паховых каналов. Внутренние половые органы мужские: придатки яичка, семявыносящие протоки, семенные пузырьки. Предстательная железа в большинстве случаев не определяется. Наружные половые органы представляют собой ту или иную степень неполной маскулинизации. Имеются искривленный, недоразвитый половой член и урогенитальный синус, в который впадает слепое влагалище. Внутренние женские половые органы отсутствуют.

Основную роль в патогенезе развития синдрома неполной маскулинизации играет снижение тканевой чувствительности к андрогенам. В зависимости от степени маскулинизации наружных гениталий и выраженности вторичных мужских половых признаков выделяются андроидная и евнухоидная формы синдрома.

При рождении ребенка в зависимости от степени маскулинизации наружных половых органов может быть присвоен как мужской, так и женский пол. В пубертатном периоде половое развитие может пойти по андроидному или евнухоидному типу, что может не соответствовать полу ребенка, присвоенному при рождении.

При андроидной форме могут быть довольно крупные яички в мошонке и прогрессирующая маскулинизация внешности. Если в пубертатном периоде выражены признаки гипогонадизма, целесообразно лечение андрогенами. У многих пациентов секреция половых гормонов бывает достаточной для осуществления нормальной половой функции, однако имеются олигозооспермия и бесплодие.

При евнухоидной форме развития вторичных половых признаков не происходит, телосложение евнухоидное, оволосение лобка скудное, мутация голоса не происходит, нет эрекций. Яички небольших размеров, располагаются у наружных отверстий паховых каналов. Половая аутоидентификация формируется в зависимости от пола, зарегистрированного к моменту рождения.

Лечение. Так как тканевая чувствительность к андрогенам резко снижена, при этой форме целесообразно произвести хирургическую и гормональную коррекцию в сторону женского пола, при котором легче обеспечить половую функцию в качестве пассивного партнера.

Яички удаляют. Последующая заместительная терапия эстрогенами вызывает развитие вторичных половых признаков по женскому типу.

Первичный приобретенный гипогонадизм

Этиология. Причины приобретенного первичного гипогонадизма: инфекционно-воспалительные поражения яичек или их придатков (орхиты, орхоэпидидимиты, эпидидимиты, деферентит, везикулит); влияние токов высокой частоты; хроническая интоксикация промышленными ядами; ионизирующее излучение; травма яичек; кастрация больных при онкологических заболеваниях.

Все указанные причины ведут к приобретенному первичному гипергонадотропному гипогонадизму. Если это происходит у взрослого мужчины, то у него исчезают вторичные половые признаки, выпадают волосы на лице и теле, появляются признаки прогерии, исчезают либидо, эрекции, возникает олиго- и азооспермия. Если же снижение функции яичек происходит до пубертата, возникает типичная клиника евнухоидизма.

Лечение. В любом случае производится заместительная терапия андрогенами, в некоторых случаях — трансплантация яичка.

Вторичный врожденный гипогонадизм

Синдром Каллмена — врожденный синдром, характеризующийся недостаточной продукцией гонадотропинов с развитием гипогонадизма, гипосмией или аносмией (снижением или отсутствием обоняния).

Этиология. Болезнь обусловлена врожденным дефектом развития гипоталамуса, проявляющимся дефицитом либеринов, что приводит к снижению выработки гонадотропинов гипофизом и гипогонадизму. Дефект формирования обонятельных нервов вызывает аносмию или гипосмию.

Различают 3 типа синдрома Каллмена. I тип обусловлен мутациями KALIG-1-гена-Kallmann syndrome interval gene 1 (Xp22.3). Этот ген состоит из 14 экзонов и ответственен за синтез белка аносмин-1, который играет важную роль в регуляции морфогенеза и специализации первной ткани. При синдроме Каллмена встречаются дополнительные мутации и делеции в 1-м, 4-м и 11-м экзонах; такие мутации могут выявляться в некодирующей части 1-го или 14-го экзона, внутри интрона или промоторной области гена (Hardelin и др., 1992) Тип наследования — аутосомно-рецессивный. При II типе отмечается генетическая гетерогенность, при III типе — Х-сцепленный рецессивный и ауто-

сомно-доминантный типы наследования. При всех вариантах нарушена миграция гонадолиберинсекретирующих нейронов в обонятельные луковицы и далее в гипоталамус. Дефекта гена FPI нет.

Основные клинические признаки заболевания: гипогонадизм, евнухоидизм, нередко крипторхизм, соматические дефекты развития (заячья губа, расщелина неба, укорочение уздечки языка, синдактилия, шестипалость, дальтонизм, сенсорно-нервные нарушения слуха, нарушение функции глазодвигательных нервов, мозжечковая атаксия, поражение сердечно-сосудистой системы), снижение или отсутствие обоняния, задержка умственного развития, семейный характер заболевания. В пубертатном периоде характерно отсутствие ростового скачка, однако в связи с длительным сохранением эпифизарных зон роста открытыми конечный линейный рост больных не страдает.

Вариантом синдрома Каллмена считается *синдром Баумэна*, описанный в 1986 г. При обоих синдромах нарушено обоняние в одинаковой степени, однако при синдроме Баумэна возможна восстановление секреции гонадолиберина после предшествующего длительного лечения препаратами тестостерона.

Диагностика. Кариотип 46,XY; содержание в крови ЛГ, ФСГ и тестостерона снижено, содержание пролактина и других гипофизарных гормонов нормальное.

Лечение синдрома Каллмена заключается в длительном введении гонадотропинов (хориогонин, профази, хорагон — 1500–2000 ЕД 2 раза в неделю внутримышечно или подкожно курсами по 1 месяцу с месячными перерывами, постоянно, под контролем уровня тестостерона в сыворотке крови). После нормализации концентрации тестостерона в крови дозу препарата снижают до 75 ЕД. Существует точка зрения, что монотерапия хориогонином наиболее эффективна у пациентов с частичным дефицитом гонадолиберина с объемом тестикул больше 4 мл (Мельниченко Г.А., 2003).

Большинству пациентов с абсолютным гипогонадотропным гипогонадизмом требуется комбинированная терапия ХГ и ФСГ. Если у больного через 6 месяцев от начала лечения ХГ объем яичек остается менее 10 мл и сохраняется азооспермия, дополнительно назначают ФСГ (хумегон, пергонал, пурегон, меногон, пергогрин). Если через полгода непрерывного комбинированного лечения все еще сохраняется азооспермия, дозу ФСГ можно увеличить до 150 МЕ.

Комбинация ХГ и ФСГ может в большей степени повысить уровень тестостерона в плазме, чем монотерапия ХГ, что позволяет уменьшить дозу последнего. Образование у них сперматозоидов при комбинированном лечении варьирует от 1 до 60 млн/мл (в среднем — 5 млн/мл).

Маленький объем спермы наблюдается у пациентов с абсолютным дефицитом гонадолиберина.

Всем пациентам с гипогонадизмом следует назначать заместительную терапию андрогенами с целью полной компенсации андрогенной недостаточности (восстановление вторичных половых признаков, либидо и потенции, профилактика остеопороза). Используются препараты тестостерона с различными способами введения: парентеральные, пероральные, трансдермальные.

Для стимуляции развития вторичных половых признаков у подростков лечение следует начинать при достижении костного возраста 13–13,5 лет. В течение 1-го года лечения больные получают ежемесячно 50 мг, 2-го — 100 мг, 3-го года и далее — 200 мг тестостерона-депо. Взрослым мужчинам обычно рекомендуют ежемесячные инъекции 250 мг сустанона или небидо 1 мл 1 раз в 3–4 месяца.

В настоящее время применяются также пероральные андрогенные препараты: тестостерона андеканоат (андриол, нувир), терапевтическая суточная доза которого составляет у подростков 20–80 мг, у взрослых 80–120 мг; провирон-25 (по 25 мг 2–3 раза в день).

Возможно использование трансдермальных форм тестостерона, при этом удается избежать значительных колебаний уровня тестостерона в крови. Как правило, применяются скротальные пластыри, так как кожа мошонки в 5 раз более проницаема для тестостерона, чем кожа других областей тела.

Скротальные пластыри обеспечивают поддержание нормального уровня тестостерона в течение 3–8 ч с постепенным его снижением. Можно применять также «немошоночные» трансдермальные системы тестостерона (андродерм, андропач), а также тестостероновые гели. Каждая система высвобождает в кровеносное русло около 5 мг тестостерона в течение суток.

Прогноз при синдроме Каллманна благоприятный; при своевременном и адекватном лечении у больных не только компенсируется андрогенная недостаточность, но и восстанавливается репродуктивная функция.

Изолированный дефицит лютропина (синдром Паскуалини) — врожденный недостаток лютропина и как следствие этого — недостаточная секреция тестостерона яичками и гипогонадизм.

Патогенез. Вследствие недостаточной секреции лютропина и связанного с этим дефицита тестостерона развиваются гипогонадизм, а также олигозооспермия, малая подвижность сперматозоидов.

Диагностика. Евнухоидные пропорции тела, недоразвитие полового члена, недоразвитие яичек, скудное оволосение лобка, подмышеч-

ных впадин, лица; при исследовании эякулята выявляются малый его объем, олигозооспермия, резкое уменьшение содержания фруктозы, малая подвижность сперматозоидов; в большинстве случаев бесплодие; снижение содержания в крови лютропина, тестостерона и нормальный уровень фоллитропина; нормальный кариотип – 46,XY.

Лечение заключается в применении хорионического человеческого гонадотропина по 1500–2000 ЕД 2 раза в неделю курсами по 1 месяцу с месячным перерывом в течение всего репродуктивного периода.

Краниофарингиома — как правило, доброкачественная опухоль головного мозга, развивающаяся из эмбриональных клеток гипофизарного хода — кармана Ратке. При эндоселлярном росте краниофарингиомы появляются симптомы выпадения функций гипофиза, что проявляется гипогонадизмом, гипотиреозом, недостаточностью коры надпочечников, нередко несахарным диабетом, нарушением терморегуляции, аносмией, нарушением зрения. Изредка при краниофарингиоме встречается изолированное выпадение гонадотропной функции гипофиза, что обусловливает в клинике картину вторичного гипогонадизма.

Диагностика. Опухоль выявляется при компьютерной томографии черепа. Эндоселлярный рост краниофарингиомы приводит к увеличению размеров турецкого седла, разрушению его костной структуры, что выявляется на прицельной рентгенограмме турецкого седла.

Лечение краниофарингиомы оперативное. Во всех случаях назначается заместительная терапия гонадотропинами (в обычных дозах, как при гипогонадизме) и другими гормонами при выпадении других тропных функций гипофиза. Если лечение гонадотропинами малоэффективно, добавляются андрогены.

Синдром Мэддока — врожденная одновременная недостаточность гонадотропной и адренокортикотропной функций гипофиза.

Этиология заболевания неизвестна.

Клиническая картина заболевания определяется постепенным нарастанием симптомов хронической вторичной недостаточности коры надпочечников и гипогонадизма (евнухоидные пропорции тела, половой инфантилизм).

В лечении больных синдромом Мэддока применяются хорионический гонадотропин (так же как при синдроме Каллмена) и заместительная терапия глюкокортикоидами.

Синдром Прадера—Вилли — заболевание, характеризующееся сочетанием ожирения, низкорослости, гипогонадизма и низкого интеллекта.

Диагностика. Малая масса тела при рождении, низкий рост, акромикрия, ожирение значительной степени в связи с патологической полифагией, низкий интеллект, характерное преимущественно добро-

душно-дружеское поведение, которое может прерываться вспышками агрессивности. Особое диагностическое значение имеют отсутствие или заметное ослабление движения во внутриутробном периоде и выраженная мышечная гипотония в 1-й год жизни, а также резкое замедление развития двигательных функций. В связи с мышечной гипотонией и переразгибанием суставов у детей грудного и раннего возраста часто наблюдается причудливая осанка. Гипотония уменьшается ко 2–4-му году жизни, к этому времени нарастает ожирение. Часто обращают на себя внимание характерный голос и монотонная речь, узкий лоб.

Почти всегда у мальчиков имеются крипторхизм, а также гипогонадотропный гипогонадизм.

У всех больных с синдромом Прадера—Вилли снижено содержание в крови тестостерона и гонадотропинов. При пробе с введением хориогонина в течение 2 дней подряд в дозе 1500 ЕД/м^2 увеличивается содержание тестостерона в крови. Часто нарушена толерантность к углеводам, повышена заболеваемость сахарным диабетом.

Лечение заключается в малокалорийной диете с ограничением углеводов и жиров, лечении гипогонадизма хориогонином, применении антиоксидантов, коррекции углеводного обмена.

Вторичный приобретенный гипогонадизм

Инфекционно-воспалительные заболевания могут привести к функциональным и морфологическим изменениям в гипоталамо-гипофизарной зоне с выпадением гонадотропной, а иногда и других тропных функций гипофиза. Это может быть вследствие перенесенного менингита, в частности туберкулезного, арахноидита.

Клиническая картина. Развиваются признаки гипогонадизма, нередко сопровождающегося выпадением и других тропных функций гипофиза (тиротропной, соматотропной), а также проявлением дисфункций гипоталамуса (полидипсия, нарушение сна, аппетита, терморегуляции и др.).

Диагностика. При рентгенологическом исследовании черепа у некоторых больных можно выявить над турецким седлом вкрапления петрификатов — косвенный признак перенесенного туберкулезного процесса в гипоталамической области. Дисфункция гипоталамуса обнаруживается также при электроэнцефалографии.

Лечение вторичного приобретенного гипогонадизма заключается в применении хорионического гонадотропина и противовоспалительной терапии (при небольшой давности воспалительного процесса в гипоталамо-гипофизарной области).

Гипогонадизм при общих заболеваниях

Гипогонадизм при циррозах печени. У мужчин, страдающих циррозом печени, довольно часто развивается гипогонадизм. Механизмы этого явления неоднозначны. Установлены следующие патологические факторы:

- повышение периферического превращения андрогенов в эстрогены;
- гиперпролактинемия, характерная для цирроза печени;
- усиление общих дистрофических и катаболических процессов, развитие дистрофических изменений в яичках;
- нарушение превращения тестостерона в дегидротестостерон (активный эффектор андрогенного действия в тканях).

Гипогонадизм у мужчин при циррозе печени проявляется уменьшением выраженности вторичных половых признаков, атрофией яичек, гинекомастией, снижением либидо и потенции, уменьшением объема эякулята, содержания фруктозы и количества сперматозоидов в нем, уменьшением предстательной железы, а иногда ее гипертрофией.

Гипогонадизм при заболеваниях почек. При хроническом нефрите и хронической почечной недостаточности возможно развитие гипогонадизма в связи с гиперпролактинемией, нарушением обмена тестостерона на периферии, воздействием накапливающихся в крови токсических веществ на яички. Клинические симптомы гипогонадизма такие же, как описаны ранее.

Гипогонадизм при сахарном диабете. У детей и юношей признаки гипогонадизма возникают при плохо компенсированном сахарном диабете. Это особенно характерно для синдрома Мориака, характеризующегося развитием при сахарном диабете у детей жировой дистрофии печени, гипогонадизма и отставанием в физическом развитии и росте. Гипогонадизм при синдроме Мориака обусловлен нарушением гонадотропной функции гипофиза и теми же патогенетическими механизмами, что и при циррозе печени.

У взрослых мужчин при длительной декомпенсации сахарного диабета развиваются половая слабость (эректильная дисфункция), расстройство эякуляции (преждевременное семяизвержение, затяжные половые акты, отсутствие эякуляции) и оргазма, однако самым частым нарушением является эректильная дисфункция. Частота эректильной дисфункции у больных с сахарных диабетом колеблется в пределах от 20 до 85%, среди больных диабетом она встречается в 3 раза чаще по сравнению с пациентами того же возраста без сахарного диабета.

Нарушения половой функции при сахарном диабете обусловлены поражением нервов и сосудов, имеющих отношение к эрекции и эякуляции, а также недостаточностью андрогенной функции яичек.

Основные факторы риска нарушений половой функции: возраст пациента (частота эректильной дисфункции нарастает с увеличением возраста), длительность сахарного диабета (по данным Гарвардского института общественного здоровья, длительность сахарного диабета 2-го типа коррелирует с частотой развития эректильной дисфункции), плохая компенсация метаболических нарушений, курение, злоупотребление алкоголем, прием медикаментов для лечения артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, депрессии.

Основные причины эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа суммированы в табл. 12.6.

Таблица 12.6

Основные причины эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом
(Рагозин А.К., 2002, с доп.)

Причина эректильной дисфункции	СД типа 1	СД типа 2
Гипергликемия	++	+
Прогрессирующая нейропатия	+++	++
Микроангиопатия	+++	+
Макроангиопатия	+\–	+++
Первичный гипогонадизм	+	+\–
Вторичный гипогонадизм	+\–	+\–
Применение различных лекарственных средств	++	++
Курение	+	+
Злоупотребление алкоголем	+	+
Психологические факторы	++	++
Возрастной дефицит андрогенов	+	+

Гипогонадизм при заболеваниях щитовидной железы. При гипотиреозе в связи с недостатком тиреоидных гормонов у мужчин снижается функция яичек, изменяются ферментативные процессы в сперме, нарушается периферический обмен андрогенов. При этом отмечаются атрофия яичек, половая слабость, уменьшение объема спермы и подвижности сперматозоидов, в эякуляте часто снижена концентрация фруктозы. При биопсии обнаруживаются фиброз и гиалиноз стенок семенных канальцев, дегенеративные процессы в интерстициальной ткани яичек.

При гиперфункции щитовидной железы яички и их функция страдают меньше. Однако при далеко зашедшем тиреотоксикозе развиваются атрофия яичек, гинекомастия, половая слабость, что обусловлено нарушением андрогенной функции яичек.

Гипогонадизм при гемобластозах обусловлен непосредственным поражением яичек лейкозным процессом, поражением нервных стволов, имеющих отношение к регуляции половых функций, спинного мозга, интоксикацией, влиянием цитостатической терапии.

Лечение гипогонадизма *при заболеваниях печени и почек* включает в себя лечение основного заболевания, компенсацию нарушенных функций печени и почек и применение андрогенов, хориогонина.

При сахарном диабете явления гипогонадизма и половой слабости значительно уменьшаются при тщательной компенсации сахарного диабета, лечении диабетических нейропатий и ангиопатий. *Методы лечения* эректильной дисфункции у больных сахарным диабетом:

- компенсация СД, лечение нейропатии, дислипидемии;
- лечение ингибиторами ФДЭ-5 (фосфодиэстеразы-5);
- комбинированная терапия ингибиторами ФДЭ-5 и препаратами, повышающими уровень тестостерона в крови (сустанон-250, омнадрен, провирон, андриол, хорионический гонадотропин) — при сочетании гипогонадизма и эректильной дисфункции;
- хирургические методы: реконструктивные операции на сосудах полового члена, фаллопротезирование;
- местная вакуумная терапия с использованием констриктивных колец;
- интракавернозное или интрауретральное введение альпростадила (кавержекта), в последние годы этот метод стал применяться значительно реже;
- лечение α_2-адреноблокатором иохимбином, гомеопатическими препаратами (импаза), тонизирующими препаратами (женьшень, пантокрин и др.).

Наиболее эффективные препараты для лечения эректильной дисфункции — ингибиторы ФДЭ-5. ФДЭ-5 локализуется в кавернозных телах, сосудистых и висцеральных мышцах, тромбоцитах.

Механизм действия ингибиторов ФДЭ-5 заключается в следующем. Блокада ФДЭ-5 приводит к увеличению концентрации циклического гуанозинмонофосфата в гладкой мускулатуре приносящих артерий и кавернозных тел с последующим их расслаблением и значительным увеличением кровенаполнения кавернозных тел и появлением эрекции.

К ингибиторам ФДЭ-5 относятся: силденафил (виагра), вардена-фил (левитра), тадалафил (сиалис).

Ингибиторы ФДЭ-5, применяемые в лечении эректильной дисфункции

Силденафил (виагра) — принимается внутрь 1 таблетка 50 или 100 мг за 1 ч до полового акта. Максимальная концентрация в крови через 1 ч, период полувыведения 4 ч.

Побочные эффекты: головная боль (18%) за счет блокады ФДЭ головного мозга, приливы (> 10%), диспепсия (6%), «синее зрение» (2%) за счет блокады ФДЭ-6.

Противопоказания: одновременный прием нитратов.

Варденафил (левитра) — высокоселективный ингибитор ФДЭ-5, принимается однократно в дозе 10 или 20 мг за 1 ч до полового акта, максимальная концентрация в крови через 0,7–0,9 ч, период полувыведения 4–5 ч.

Побочные эффекты те же, что у силденафила, но менее выражены.

Хорошая переносимость у пациентов, принимающих β-адреноблокаторы, диуретики, ингибиторы АПФ, антагонисты кальция.

Противопоказания: одновременный прием нитратов.

Тадалафил (сиалис) — высокоселективный ингибитор ФДЭ-5, принимается в таблетках по 20 мг 1 р/сут за 16–20 мин до полового акта, длительность действия до 36 ч.

Побочные эффекты те же, что у силденафила, но редкие.

В последние годы для лечения эректильной дисфункции при сахарном диабете рекомендуется лечение тиоктацидом (липоевой кислотой), которая значительно улучшает состояние вегетативных нервов, участвующих в осуществлении эрекции и эякуляции. При половой слабости целесообразно применение препаратов, усиливающих эрекцию (тентекс, мустонг, настойка женьшеня, сапарал, настойка заманихи, пантокрин, мумие и др.).

При гипогонадизме, обусловленном ***нарушениями функции щитовидной железы***, необходимо добиться состояния эутиреоза, что улучшает состояние половых желез, при отсутствии эффекта возможно лечение андрогенами. При гемобластозах, учитывая значительную тяжесть состояния больных и плохой прогноз, лечение гипогонадизма малоэффективно.

Гинекомастия — развитие у лиц мужского пола ткани молочной железы. В клинической практике принята следующая *классификация* гинекомастии:

1. Физиологическая гинекомастия: период новорожденности, подростковый возраст, старческий возраст.

2. При системных неэндокринных заболеваниях: фаза восстановления после истощения, недостаточность функции почек, цирроз печени, параплегия.
3. При нарушениях синтеза или действия тестостерона: синдром Клайнфельтера, орхит, опухоль интерстициальных клеток яичка, синдром тестикулярной феминизации.
4. При заболеваниях, сопровождающихся повышенной секрецией эстрогенов; феминизирующие опухоли надпочечников, опухоль половых клеток яичка, рак легкого или злокачественная опухоль другой локализации с повышенной секрецией хорионического гонадотропина, истинный гермафродитизм.
5. При употреблении лекарственных препаратов: миелосан, винкристин, циметидин (тагамет), сибазон (тазепам, реланиум, седуксен), препараты наперстянки, эстрогены, метилдопа, нитрозомочевина, производные тиазида, резерпин, спиронолактон, трициклические антидепрессанты.

Этиология и патогенез. Баланс эстрогенов и андрогенов определяет развитие молочных желез. У здоровых мужчин эстрогены и андрогены секретируются в соотношении 1:100, в отличие от женщин, у которых это соотношение составляет 1:10. Изменение соотношения эстрогенов и андрогенов (снижение синтеза тестостерона, повышение синтеза эстрогенов, повышение связывания тестостерона белками плазмы, уменьшение сродства к тестостерону рецепторов органов-мишеней) может привести к гинекомастии.

При развитии гинекомастии наблюдаются 2 различные гистологические формы: 1) пролиферация молочных протоков с образованием долек (паренхиматозная трансформация); 2) пролиферация интерлобулярной и перидуктальной ткани с разрастанием соединительной ткани и отложением жира (интерстициальная трансформация). Паренхиматозная трансформация — это следствие воздействия эстрогенов и, по-видимому, тестостерона и прогестерона. Пролактин играет при этом только permиссивную роль. Интерстициальная трансформация в основном связана с действием пролактина.

Клиническая картина. Молочная железа у мужчин представляет собой рудиментарный орган, состоящий из соска со слаборазвитыми протоками и жировой стромой. В норме эти структуры не пальпируются. Клинически гинекомастия проявляется в виде одно- или двустороннего уплотнения ткани в субареолярной области диаметром от 2 до 5 см.

Физиологическая гинекомастия отмечается в течение 3 периодов нормального физиологического развития: у новорожденных, в пубертатном периоде и старческом возрасте.

У новорожденных нередко пальпируются молочные железы, увеличенные за счет стимулирующего влияния эстрогенов плаценты. Молочные железы уменьшаются до нормы в течение нескольких недель.

У 40–70% мальчиков увеличиваются молочные железы в период полового созревания. При пубертатной гинекомастии увеличиваются обычно обе молочные железы, но может быть и одностороннее увеличение, иногда сопровождающееся болезненностью. Пубертатная гинекомастия длится не более 2 лет.

Физиологическая гинекомастия может наблюдаться и в старческом возрасте. Это обусловлено относительным избытком эстрогенов вследствие пониженной секреции тестостерона. Кроме того, у пожилых мужчин при постепенном развитии ожирения может повышаться синтез эстрогенов из андрогенов.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Во время физикального обследования необходимо оценить рост, вес, телосложение больного, половое развитие, размеры печени, а также установить наличие или отсутствие системных или эндокринных заболеваний. Целесообразно определить содержание в крови тестостерона, пролактина, эстрогенов, гонадотропинов.

Иногда при гинекомастии имеется более выраженное диффузное увеличение грудной железы и ее трудно отличить от подкожной жировой клетчатки. При гинекомастии следует помнить о вероятности злокачественного новообразования. Отличие, характерное для рака: локализация вне ареолы, кровянистые выделения из соска, фиксация к коже или глубоким структурам, увеличение подмышечных лимфатических узлов, наружные кожные изменения, изъязвления. При подозрении на новообразование следует делать биопсию.

Системные заболевания и гинекомастия. Почечная недостаточность ведет к снижению секреции тестостерона и нарушению сперматогенеза. Кроме того, вследствие сниженного почечного клиренса происходит повышение уровня лютеинизирующего гормона в крови, что стимулирует образование в яичках эстрадиола клетками Лейдига.

Цирроз печени приводит к развитию гинекомастии за счет следующих механизмов: алкоголь — один из основных циррозогенных факторов — оказывает прямое токсическое действие на яички; дисфункция печени ведет к пониженной экстракции предшественника эстрогенов андростендиона и соответственно к чрезмерной продукции эстрогенов.

Нарушения синтеза или действия тестостерона. *Синдром Клайнфельтера (дисгенезия семенных канальцев).* Гистологически выявляются гиалинизация стенок семенных канальцев, атрофия клеток Сертоли, недостаточность сперматогенеза, уменьшение количества клеток

Лейдига. Секреция тестостерона яичками и уровень его в крови резко снижены, что способствует нарушению соотношения тестостерон/эстрадиол в сторону преобладания последнего.

Синдром Рейфенштейна. Семейное заболевание с мужским кариотипом, характеризующееся дефектом биосинтеза тестостерона вследствие снижения активности 17-редуктазы. Заболевание проявляется гипоспадией, относительно малым половым членом, нарушением опускания яичек, скудными вторичными половыми признаками, евнухоидизмом. Уже к началу полового созревания появляется выраженная гинекомастия. Она обусловлена повышением продукции эстрогенов.

Дисфункция яичек с отсутствием или снижением синтеза тестостерона и развитием гинекомастии может иметь место при орхитах (эпидемический паротит), врожденном анорхизме, крипторхизме.

Гинекомастия может развиться вследствие снижения действия тестостерона на ткани-мишени, что связано с отсутствием или уменьшением числа рецепторов андрогенов. При этом имеется преобладание действия эстрогенов на клеточном уровне. Данная ситуация наблюдается при синдроме тестикулярной феминизации.

Заболевания, сопровождающиеся гиперсекрецией эстрогенов (перечислены выше), могут быть причиной истинной гинекомастии, которая развивается на фоне симптомов соответствующих заболеваний.

При гиперсекреции эстрогенов прежде всего необходимо исключить феминизирующую опухоль надпочечников и опухоль яичка.

Лекарственная гинекомастия. Механизмы развития лекарственной гинекомастии различны. Спиронолактон блокирует рецепторы андрогенов; циметидин конкурентно связывается с рецепторами андрогенов и стимулирует секрецию пролактина аденогипофизом; химиотерапевтические противоопухолевые средства (например, миелосан) повреждают яички и снижают тем самым продукцию тестостерона.

Лечение проводится с учетом этиологии. Физиологическая гинекомастия в лечении не нуждается. Пубертатная гинекомастия длится не более 2 лет. Если гинекомастия выражена и не исчезает, следует производить пластическую операцию с удалением молочных желез.

В последние годы предлагается лечение пубертатной гинекомастии агонистами дофамина (парлодел и др.), угнетающими синтез пролактина аденогипофизом. Парлодел назначается в суточной дозе от 2,5 до 5–7,5 мг в течение 3–6 месяцев.

Если гинекомастия обусловлена нарушением синтеза или действия тестостерона, то заместительная терапия тестостероном может уменьшить ее выраженность.

Гинекомастия при циррозе печени и хронической почечной недостаточности редко подвергается обратному развитию в связи с малой эффективностью лечения этих заболеваний.

Гинекомастия, связанная с опухолями, продуцирующими эстрогены, может уменьшиться после удаления этих опухолей.

Лекарственная гинекомастия исчезает после отмены препаратов, ее вызвавших.

Возрастной андрогенный дефицит у мужчин

Возрастной андрогенный дефицит у мужчин (синдром PADAM) — клинико-биохимический синдром, связанный со старением, характеризующийся типичными симптомами хронической недостаточности системного действия тестостерона и проявляющийся нарушением функции различных органов и систем, а также снижением качества жизни (Nieschlag, Swerdlaff et al., 2005).

В 1994 г. Австрийским обществом урологов был предложен термин «частичный андрогенный дефицит пожилых мужчин (PADAM — partial androgen deficiency in aging male), получивший широкое распространение. Этот термин означает, что абсолютного гипогонадизма при этом нет (несмотря на снижение общего уровня тестостерона в крови, в некоторых случаях его концентрация не выходит за нижнюю границу нормы), а происходит значительное уменьшение уровня тестостерона в крови по сравнению с величиной, отмечавшейся у пациента в более молодом возрасте.

Некоторые эндокринологи и урологи называют возрастной андрогенный дефицит андропаузой (по аналогии с менопаузой у женщин). Проблема весьма актуальна в связи с тенденцией к увеличению количества пожилых людей во всем мире. С увеличением возраста увеличивается количество мужчин, имеющих признаки гипогонадизма. А.С. Аметов и Л.Ю. Моргунов (2005) указывают, что в возрасте от 40 до 50 лет около 7% мужчин страдают гипогонадизмом, в возрасте от 60 до 80 лет — 20%, а в возрасте старше 80 лет — 35%.

95% тестостерона в организме мужчины вырабатывается яичками, около 5% — корой надпочечников. Около 98% тестостерона циркулирует в плазме в связи с альбумином и секс-стероидсвязывающим глобулином, и только 2% тестостерона циркулирует в крови в свободном состоянии. Биологически активны свободная фракция тестостерона, а также тестостерон, связанный с альбумином (альбуминсвязанная фракция не прочная, легко диссоциирует, и тестостерон освобождается и становится биологически активным).

Наиболее высокий уровень биологически активного свободного тестостерона наблюдается в возрасте 25—30 лет, затем он постепенно снижается. В этом плане большой интерес представляют данные самого большого проспективного эпидемиологического исследования среди стареющих мужчин Massachusetts Male Aging Study — Массачусетского исследования, результаты которого были опубликованы в 1991 г. (Cray et al., 1991). Было установлено, что уровень общего тестостерона снижается на 0,4% в год, свободного — на 1,2% в год, а тестостерона, связанного с альбумином — на 1% в год.

Одновременно происходит повышение концентрации в крови секс-гормонсвязывающего глобулина в среднем на 1,2% в год, причем окончательная причина этого явления не установлена. Предполагаются следующие возможные причины возрастного повышения в уровне в крови секс-гормонсвязывающего белка:

- снижение его катаболизма и уменьшение выделения из организма;
- повышение синтеза в печени;
- индукция синтеза относительным увеличением в крови эстрогенов (в организме стареющего мужчины соотношение эстрогены/тестостерон меняется в пользу эстрогенов).

Нарастающее повышение содержания в крови секс-гормонсвязывающего белка способствует понижению уровня свободного тестостерона.

Снижение продукции тестостерона обусловлено ухудшением кровоснабжения тестикулярной ткани и значительным уменьшением количества рецепторов к лютеинизирующему гормону на поверхности клеток Лейдига, все это в конечном итоге приводит к снижению ими продукции тестостерона. Есть указания о том, что по мере старения наблюдается уменьшение размеров гипофиза, это снижает продукцию гонадотропных гормонов и в последующем — тестостерона. Современная концепция развития возрастного андрогенного дефицита связывает его происхождение как с нарушениями на уровне клеток Лейдига, так и с дисрегуляцией в системе гипоталамус-гипофиз-тестикулы.

Определенное значение в развитии синдрома возрастного андрогенного дефицита имеет уменьшение продукции надпочечниковых андрогенов, прежде всего дегидроэпиандростерона, предшественника тестостерона. Максимальное содержание в крови дегидроэпиандростерона наблюдается в возрасте 20—25 лет, после чего его уровень постепенно снижается со скоростью 2% в год и к 60 годам составляет всего лишь 1/3 от значений, характерных для молодых здоровых мужчин.

Одновременно со снижением уровня тестостерона в соответствии с механизмом обратной связи наблюдается повышение секреции гонадотропных гормонов и соответственно увеличение их содержания в крови.

Диагностика возрастного андрогенного дефицита у мужчин основывается на определении содержания в крови общего тестостера, индекса свободного тестостерона, а также на основании анализа клинических симптомов, обусловленных понижением уровня сывороточного тестостерона.

Кровь для исследования общего тестостерона целесообразно брать утром (в промежутке между 7–11 ч, что соответствует циркадному уровню его секреции, в это время уровень его в крови наибольший). Нормальное содержание общего тестостерона в крови мужчин 10–35 ммоль/л или 3–11 нг/мл (Griffin, 1998). Содержание свободного тестостерона в крови составляет 174–729 п/мол/л, но в связи с трудоемкостью исследования его определяют редко, чаще вычисляют индекс свободного тестостерона по следующей формуле:

Индекс свободного тестостерона =
= (Тестостерон общ. / Секс-гормонсвязывающий глобулин) 50%.

У мужчин молодого возраста индекс свободного тестостерона составляет 70–100%, у пожилых мужчин он снижается и при появлении симптоматики возрастного андрогенного дефицита обычно ⩽ 50%.

Клиническая симптоматика возрастного андрогенного дефицита включает следующие субъективные и объективные проявления:

- *синдром мочеполовых расстройств* (уменьшение выраженности вторичных половых признаков и объема и плотности яичек; снижение полового влечения и потенции — эректильная дисфункция; трудность достижении и снижение интенсивности оргазма; уменьшение чувствительности полового члена; снижение фертильности и объема эякулята; поллакиурия);
- *вегетососудистые расстройства* (ощущение нехватки воздуха; периодическая потребность в необходимости глубокого вдоха — «тоскливые вздохи»; чувство приступообразного жара и потливости («приливы»); головокружения; шум в ушах; неустойчивость артериального давления с тенденцией к повышению; кардиалгии);
- *синдром психоэмоциональных нарушений* (эмоциональная неустойчивость; нередко депрессия; выраженная раздражительность; ослабление памяти, внимания, когнитивных функций, интеллектуальной активности; быстрая утомляемость; выра-

женная слабость; ухудшение общего самочувствия и снижение работоспособности);

- соматические расстройства (уменьшение мышечной массы и силы мышц; снижение плотности костной ткани — остеопения, остеопороз; истончение, атрофия кожи, морщинистость лица; увеличение массы тела, абдоминальное ожирение разной степени выраженности; гинекомастия; развитие в ряде случаев анемии).

Заподозрить дефицит тестостерона в организме пожилого мужчины позволяет опросник ADAM (Androgen Deficiency in Aging Males questionnaire), содержащий следующие вопросы:

1. Снизилось ли у Вас половое влечение?
2. Снизились ли у Вас сила и выносливость?
3. Ощущаете ли Вы, что стали недостаточно энергичны?
4. Снизился ли Ваш рост?
5. Грустите ли Вы и стали ли Вы раздражительны?
6. Снизилось ли у Вас «наслаждение жизнью»?
7. Стала ли у Вас эрекция менее сильной?
8. Снизилась ли у Вас в последнее время способность к занятиям спортом?
9. Появилась ли у Вас потребность поспать после обеда?
10. Ухудшилась ли у Вас в последнее время работоспособность?

Предположить возрастной дефицит тестостерона у себя каждый пожилой мужчина может, если ответил «да» на 1-й или 7-й вопросы или на любые другие 3 вопроса, и это должно служить поводом для обследования у эндокринолога и уролога, желательно также и у сексопатолога.

Анализируя ответы пациента на вопросы анкеты ADAM, врач должен учесть, что снижение работоспособности, силы, выносливости могут быть, конечно, обусловлены не только снижением уровня тестостерона в крови, но и различными заболеваниями (например, артериальной гипертензией и некоторыми гипотензивными препаратами, ишемической болезнью сердца и др.), в том числе и злокачественными.

В клинической картине возрастного дефицита андрогенов у мужчин большое значение имеет развитие остеопении и остеопороза. Известно, что у мужчин с 40-летнего возраста уже начинается физиологическое снижение костной массы, вначале незначительное — всего лишь 0,3–0,5% в год. Однако при развитии возрастного дефицита андрогенов потеря костной массы становится выраженной и достигает 2–3% в год, что, конечно, приводит к развитию выраженного остеопороза, который часто осложняется тяжелыми переломами.

Развитие возрастного дефицита андрогенов оказывает неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему. Установлено, что снижение тестостерона в крови тесно коррелирует с повышением содержания в крови триглицеридов, холестерина и липопротеинов низкой плотности, что, естественно, способствует развитию ишемической болезни или ее прогрессированию. Кроме того, у мужчин с возрастным дефицитом андрогенов значительно чаще развивается артериальная гипертензия.

При возрастном дефиците андрогенов часто развивается абдоминальный тип ожирения, что, с одной стороны, усугубляет дефицит тестостерона в организме пациента (при избытке жировой ткани в ней происходит превращение тестостерона в эстрогены), с другой стороны, предрасполагает к развитию инсулинорезистентности и в последующем сахарного диабета 2-го типа, особенно при наличии генетической предрасположенности к нему.

Анализируя симптоматику возрастного дефицита андрогенов, необходимо учесть, что такие проявления его, как атрофия мышц и снижение мышечной силы, снижение памяти, увеличение количества жировой ткани, ухудшение сна, депрессия, могут быть обусловлены возрастным снижением уровня гормона роста в крови, поэтому целесообразно проверять в крови не только содержание тестостерона, но и соматотропина.

Лечение возрастного андрогенного дефицита у мужчин — актуальная проблема. Очень важно определить показания к началу лечения. Принято считать, что приступать к лечению возрастного андрогенного дефицита следует при выраженной клинической симптоматике, в частности, при остеопении, остеопорозе и при лабораторно доказанном сниженном уровне тестостерона в крови. При этом больной должен быть тщательно обследован для исключения противопоказаний к заместительной терапии андрогенами, а также различных эндокринных заболеваний и патологии внутренних органов (цирроза печени и др.), при которых возможно снижение содержания тестостерона в крови и развитие гипогонадизма. Целесообразно проверить содержание в крови пролактина, гонадотропных гормонов и в случае высокого уровня пролактина и низкого содержания лютеинизирующего гормона произвести МРТ головного мозга для исключения опухоли гипофиза. При повышении содержания пролактина в крови необходимо исключить наличие первичного гипотиреоза. Обязательно следует перед началом лечения произвести пальцевое (*per rectum*) и ультразвуковое исследование предстательной железы, чтобы исключить ее доброкачественную гиперплазию, и, кроме того, определить содержание в крови специ-

фического простатического антигена (для исключения рака предстательной железы). При указанных заболеваниях лечение андрогенами противопоказано. Наряду с этим существует мнение о незначительном влиянии препаратов на объем предстательной железы при доброкачественной ее гиперплазии.

Заместительная терапия возрастного андрогенного дефицита препаратами мужского полового гормона тестостерона — патогенетически обоснованное лечение.

В настоящее время для лечения возрастного андрогенного дефицита применяются различные формы тестостерона: для приема внутрь, в виде внутримышечных инъекций, имплантата, накожных пластырей.

Препараты тестостерона для внутримышечных инъекций

Омнадрен-250 — выпускается в ампулах в виде масляного раствора по 1 мл, в котором содержится тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона финилпропионата 60 мг, тестостерона капроната 100 мг, тестостерона изокапроната 60 мг. Препарат вводится внутримышечно 1 раз в 4 недели.

Сустанон-250 — выпускается в ампулах в виде масляного раствора по 1 мл, в котором содержится тестостерона пропионата 30 мг, тестостерона фенилпропионата 60 мг, тестостерона деканоата 100 мг, тестостерона изокапроната 60 мг. Препарат вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 3 недели.

Тестэнат 10 % — масляный раствор для инъекций в ампулах по 1 мл, содержащих 110 мг тестостерона энантата и 24 мг тестостерона пропионата. Препарат вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 15 дней.

Тестостерон ундеканоат («небидо») — выпускается в виде масляного раствора по 4 мл в ампулах, 1 ампула содержит 1000 мг тестостерона ундеканоата. Препарат вводится внутримышечно по 1000 мг (4 мг) за 1 инъекцию, интервал между первой и второй инъекциями 6 недель, последующие интервалы между инъекциями 10—14 недель, в течение года обычно делают 4 инъекции.

Анализируя достоинства и недостатки препаратов тестостерона для внутримышечного введения, необходимо отметить следующее. Препараты сустанон-250 и омнадрен-250 — смеси эфиров тестостерона, которые обладают различной скоростью всасывания, что одновременно обеспечивает быстрое наступление терапевтического эффекта и длительность действия до 3—4 недель после однократного внутримышечного введения (тестостерона пропионат проявляет свое действие в течение первых суток, а фенилпропионат и изокапронат тестосте-

рона — через 24 ч после инъекции). Регулярные инъекции этих препаратов каждые 3–4 недели обеспечивают необходимую постоянную концентрацию тестостерона в крови. Недостаток препаратов — возможный подъем уровня тестостерона в крови выше физиологического в первые 24–48 ч после инъекции и снижение ниже пороговой величины перед следующей инъекцией (т.е. в конце действия предыдущей инъекции).

Более выгодными фармакокинетическими параметрами отличается препарат «Небидо», который способен нормализовать уровень тестостерона в крови на 3 месяца и поддерживать его стабильным практически в течение 1 года при небольшом количестве инъекций — всего 4 инъекции в год.

Препараты тестостерона для приема внутрь

Метилтестостерон — выпускается в таблетках по 0,005 г и 0,01 г, не разрушается ферментами желудочно-кишечного тракта и сохраняет активность при приеме внутрь, однако для большей эффективности рекомендуется держать таблетку под языком до полного рассасывания. Метилтестостерон принимается под язык в суточной дозе 5–15 мг.

В настоящее время метилтестостерон применяется редко в связи со значительно меньшей эффективностью по сравнению с внутримышечными формами тестостерона и невозможностью поддерживать его постоянную оптимальную концентрацию в крови. Кроме того, метилтестостерон может вызвать холестатическое поражение печени.

Андриол (тестостерона ундеканоат) — выпускается в капсулах по 40 мг. После приема внутрь андриол попадает в кровь в составе хиломикронов, проходя через лимфатическую систему кишечника и далее поступая в грудной лимфатический проток. Особенностью андриола является его способность достигать органов-мишений раньше, чем печени. Для улучшения всасывания в кишечнике андриол необходимо принимать вместе с жирной пищей. Начальная доза препарата колеблется от 120 до 160 мг/сут в течение 2–3 недель, затем можно перейти на поддерживающую дозу 80–120 мг/сут. Суточная доза делится на 2–3 приема (наиболее часто используется 2-кратный прием), так как андриол минует систему воротной вены и не подвергается печеночному метаболизму, он не оказывает гепатотоксического действия.

При лечении андриолом не всегда удается добиться оптимального уровня тестостерона в крови (обычно он ниже оптимального) из-за непредсказуемой биодоступности препарата (Аляев Ю., Чалый М., Пронин В., Смыкова О., 2006). Тем не менее андриол достаточно

эффективно может купировать симптомы возрастного андрогенного дефицита при оптимально подобранной индивидуальной суточной дозе.

Местеролон (провирон) — синтетический аналог тестостерона, выпускается в таблетках по 0,025 г. Препарат не подвергается инактивации в желудочно-кишечном тракте и метаболизму в печени при первичном прохождении, не превращается в соединения, обладающие эстрогенной активностью, и не влияет на уровень гонадотропинов в крови.

Установлено важное положительное свойство местеролона, заключающееся в том, что он не подавляет синтез собственного тестостерона и не оказывает отрицательного влияния на сперматогенез, напротив, он повышает или нормализует основные показатели фертильности мужчин (увеличивает количество и подвижность сперматозоидов, концентрацию фруктозы в сперме). Существенного риска доброкачественного или злокачественного увеличения предстательной железы при лечении местеролоном не установлено.

Местеролон (провирон) рекомендуется назначать при возрастном андрогенном дефиците, а также при гипер- и гипогонадотропном гипогонадизме, мужском бесплодии, обусловленном патозооспермией (олигозооспермией).

Обычно местеролон применяют по 0,025 г 3–4 раза в день в течение нескольких месяцев, затем дозу снижают до поддерживающей 50–75 мг/сут. Г.В. Тер-Аванесов (1999) указывает, что в начале лечения суточная доза может колебаться от 75 до 150 мг, максимальный уровень тестостерона в крови достигается в течение 2–6 ч после приема препарата.

Следует учесть, что местеролон особенно может быть рекомендован пациентам с возрастным андрогенным дефицитом, сочетающимся с ожирением и гинекомастией, так как препарат не приводит к повышению уровня эстрогенов в ходе своего метаболизма.

Препараты тестостерона, применяемые в виде имплантатов

Имплантаты тестостерона выпускаются преимущественно в Великобритании и Австралии в виде цилиндрической лекарственной формы, вводятся под кожу специальным троакаром. Доза тестостерона 600 мг, имплантированная под кожу, поддерживает нормальную его концентрацию в крови в течение 4–6 месяцев. Следует отметить, что широкого применения имплантаты тестостерона не получили в связи с необходимостью хоть и небольшого, но оперативного вмешательства, и в связи с возможностью экструзии имплантата.

Накожные формы применения тестостерона

Это трансдермальные пластыри и гели, содержащие тестостерон.

Трансдермальные пластыри бывают 2 типов: скротальные для применения в области мошонки (всасываемость тестостерона с кожи в области мошонки почти в 40 раз больше, чем с других участков кожи) и нескоратальные. Пластырь с тестостероном выпускается под названием андропатч или андродерм, фиксируется на неизменном участке кожи на бедре, пояснице или животе (места аппликации чередуют, одно и то же место используют с интервалом не менее 7 суток). Начальная доза 5 мг/сут на ночь, в дальнейшем дозу повышают на 2,5–7,5 мг/сут в зависимости от концентрации тестостерона в крови. Накожные пластыри, содержащие тестостерон, создают постоянную его концентрацию в крови. Возможные побочные эффекты: повышение содержания в крови дигидротестерона из-за высокой активности в коже фермента 5-α-редуктазы; явления раздражения кожи. Накожные пластыри создают определенные косметические неудобства, в настоящее время их применяют редко.

Трансдермальные гели с тестостероном получили более широкое распространение по сравнению с пластырями. Обычно применяется андрогель, он выпускается для наружного применения в виде 1%-геля по 2,5 и 5,0 г или в одноразовых пакетиках из полиэтилена и ламинированной алюминиевой фольги. В 1 пакетике по 2,5 г содержится 25 мг тестостерона, в пакетике весом 5,0 г — 50 мг тестостерона. Рекомендуемая доза составляет 5,0 г геля (т.е. 50 мг тестостерона) 1 раз в день обычно в одно и то же время, предпочтительно утром. Коррекция дозы должна проводиться ступенчато по 2,5 г геля в день. Гель наносится на чистую, сухую, неповрежденную кожу в области предплечий, плеча и/или живота, распределяется тонким слоем, необходимо дать возможность гелю высохнуть в течение 3–5 мин. Постоянная концентрация тестостерона в крови достигается обычно на второй день лечения андрогелем. Переносимость препарата хорошая, возможны явления раздражения кожи в месте нанесения геля, эритема, акне, сухость кожи. При применении больших доз — повышение артериального давления, раздражительность, длительные, частые эрекции, гинекомастия и увеличение предстательной железы (при длительном применении).

После нанесения геля не рекомендуется принимать душ в течение 6 ч.

Как указывают М. Анциферов и О. Котешкова (2007), абсолютные противопоказания к применению любых форм тестостерона — рак грудной и предстательной желез, доброкачественная гиперплазия

предстательной железы с выраженной обструкцией, пролактинома, полицитемия; к относительным противопоказаниям относятся нарушения сна (апноэ), обструктивные заболевания легких.

Лечение препаратами тестостерона в ряде случаев не сопровождается увеличением предстательной железы или это увеличение бывает минимальным, поэтому многие исследователи считают, что доброкачественная гиперплазия предстательной железы без обструктивной симптоматики не служит противопоказанием к лечению андрогенами.

Лечение возрастного андрогенного дефицита оказывает положительное влияние на общее физическое и психологическое состояние больных, приводит к выраженному улучшению сексуальных функций, способствует нормализации липидного обмена, увеличению минеральной плотности костной ткани (Аметов А.С., Моргунов Л.Ю., 2006).

При лечении возрастного андрогенного дефицита препаратами тестостерона возможны следующие побочные эффекты:

- усиление ночного апноэ;
- полицитемия;
- гинекомастия;
- приапизм (наблюдается редко);
- наклонность к отекам;
- торможение сперматогенеза (за исключением местеролона);
- увеличение размеров предстательной железы (как указывалось ранее, это бывает редко и часто выражено).

В ходе лечения препаратами тестостерона следует периодически выполнять анализ крови на специфический простатический антиген сначала 1 раз в 3 месяца, и если он остается стабильным в течение 1 года, то в дальнейшем — 1 раз в год; одновременно производится трансректальная ультрасонография и определение объема предстательной железы.

Сроки лечения препаратами тестостерона окончательно не определены, при отсутствии противопоказаний и хорошей переносимости лечения продолжается в течение нескольких месяцев и даже 1 года, в последующем возможно повторение курсов.

Литература

1. *Аляев Ю.* Возрастной андрогенный дефицит / Аляев Ю., Чалый М., Пронин В., Смыкова О. // Врач. — 2006. — № 6. — С. 12–15.

2. *Аметов А.С.* Опыт применения препарата «Небидо» у больных с возрастным андрогенным дефицитом / Амстов А.С., Моргунов Л.Ю. // РМЖ. — 2006. — № 26. — С. 1896–1900.

3. *Дедов И.И., Калинченко С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. — М.: Практическая медицина, 2006. –240 с.

4. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков: Справочник / Под ред. Н.П. Шабалова. — М.: МЕД-пресс-информ, 2003. — 544 с.

5. *Калинченко С.* Возрастной андрогенный дефицит / Калинченко С., Вадов В., Ворслов Л. // Врач. — 2003. — № 4. — С. 23–28.

6. *Мазо Е.Б.* Современные аспекты этиологии, патогенеза, диагностики и лечения гипогонадизма у мужчин / Мазо Е.Б., Гамидов С.И., Иремашвили В.В. // Медицинские новости. — 2007. — № 3. — С. 28–32.

7. *Манушарова Р.А.* Лечение мужского гипогонадизма препаратами тестостерона / Манушарова Р.А., Черкезова Э.И. // РМЖ. — 2006. — № 26 — С. 1932–1935.

8. *Aiman J., Griffin J.E.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1982. — Vol. 54. — P. 725–732.

9. *Albrecht-Betancourt M., Hijazi R.A., Cunningham G.R.* Endocrine. — 2004. — Vol. 23. — № 2–3. — P. 143–148.

10. *Aversa A., Isidori A.M., Spera G. et al.* // Clin. Endocrinol (Oxf). — 2003. — Vol. 58. — № 5. — P. 632–638.

11. *Barrett-Connor E.* // Diabete Med. — 1995. — Vol. 21. — № 3. — P. 156–161.

12. *Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D.* // BMJ. — 1995. — Vol. 311. — № 7014. — P. 1193–1196.

13. *Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D., Patay B.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — № 10. — P. 3681–3685.

14. *Boyanov M.A., Boneva Z., Christov V.G.* // Aging. Male. — 2003. — P. 6 (1): 1–7.

15. *Deutsch S., Sherman L.* // JAMA. — 1980. — Vol. 244. — P. 2430–2432.

16. *Dremmer W.J., Vitello M.V., Prinz P.N.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1983. — Vol. 56. — P. 1278–1281.

17. *Dhindsa S. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 5462–5468.

18. *Feldman H.A., Goldstein I., Hatzichristou D.G. et al.* // J. Urol. — 1994. — Vol. 151. — P. 54–61.

19. *Feldman H.A., Longcope C., Derby C.A. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 589–598.

20. *Goodman-Gruen D., Barrett-Connor E.* // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23. — P. 912–918.

21. *Jockenhovel F.* // Male Hypogonadism. — Bremen: UNI-MED, 2004. — 188 p.

22. *Moffatt A., Zonderman A., Metter E.J. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 5001–5007.

23. *Morley J.E., Perry H.M.* // J. Am. Geriatr. Soc. — 1993. Vol. 41. — № 2. — P. 149–52.

24. *Nieschlag E., Swerdloff R., Behre H.M. et al.* // Eur. Urology. — 2005. — Vol. 48. —P. 1–4.

25. *Palmer L.S., Valcic M., Melman A. et al.* // J. Urol. — 1994. — Vol. 152. — P. 1308–1314.

26. *Phillips G.B.* // Metabolism. — 1993. — Vol. 42. — P. 116–120.

27. *Rampin O., Giuliano F.* // J. Urol. — 2001. — Vol. 19. — № 1. — P. 1–8.

28. *Rubin A., Babbot D.* // JAMA. — 1958. — Vol. 168. — P. 498.

29. *Saenz de Tejada I., Blanco R., Goldstein I. et al.* // J. Urol. — 1998. — Vol. 159. —№ 4. — P. 1390–1393.

30. *Slag M.F., Morley J.E., Elson M.K. et al.* // JAMA. — 1983. — Vol. 248. — P. 1736–1820.

31. *Sullivan M.E., Keoghane S.R., Miller M.A.W.* // Br. J. Urol. — 2001. — Vol. 87. — P. 838–845.

32. *Tenover J.L.* // J. Androl. — 1997. — Vol. 18. — № 2. — P. 103–106.

33. *Tremblay R.R., Morales A.* // The Aging. Male. — 1998. — Vol. 1. — P. 213–218.

34. *Veldhuis J.A., Urban R.J. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1992. — Vol. 75. — P. 707–713.

35. *Verdhius J.D.* // Exp. Gerontol. — 2000. — Vol. 36. — P. 1281–1308.

36. *Wang C., Berman N., Longstreth J.A. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 964–969.

Глава 13

УЛЬТРАСОНОГРАФИЯ В ПРАКТИЧЕСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

(Дрозд В.М., Лущик М.Л.)

13.1. Эхограмма щитовидной железы в норме и патологии

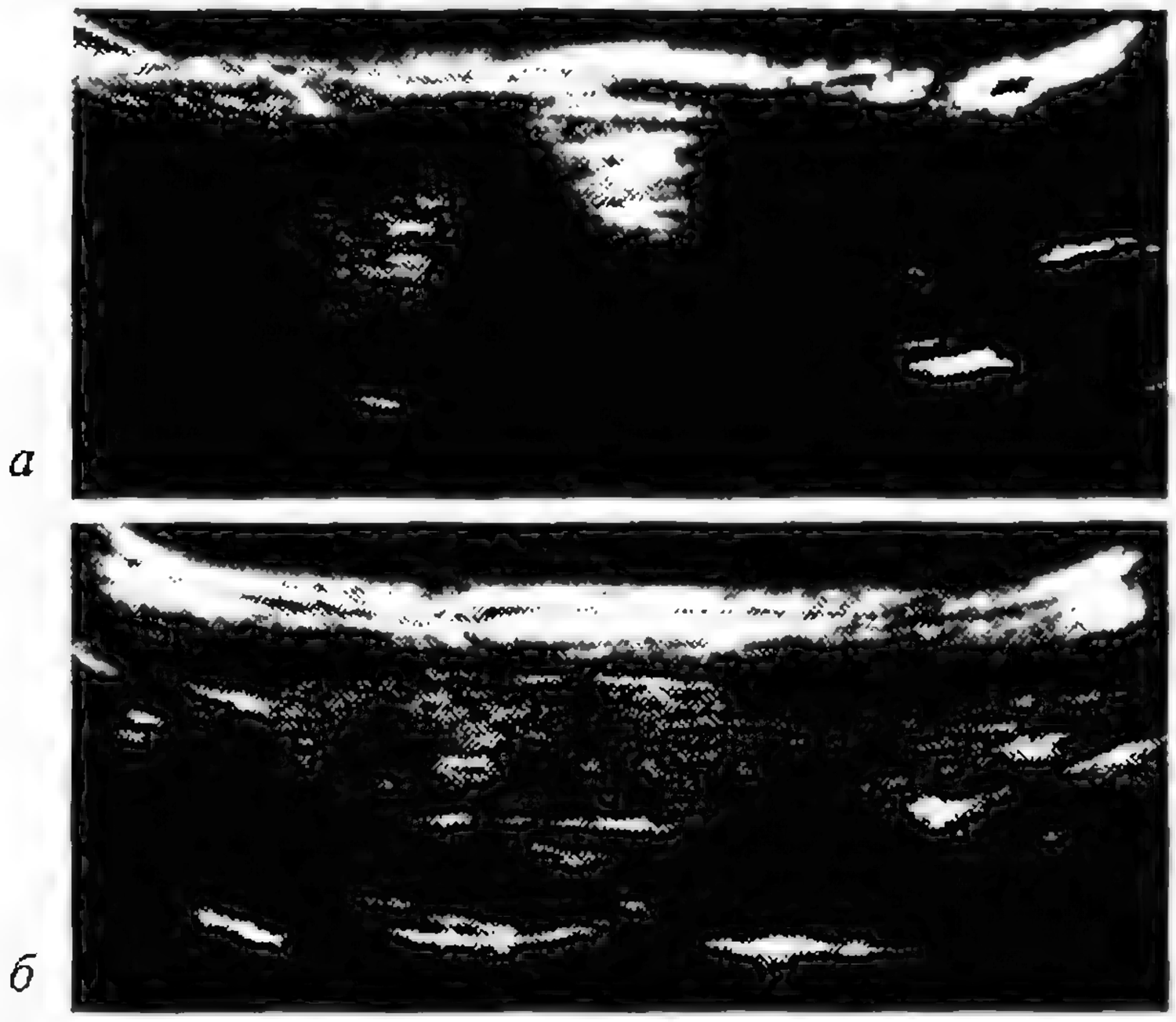
В поперечном скане (рис. 13.1, *а*) визуализируются обе доли щитовидной железы и перешеек. Ткань щитовидной железы отделяет от окружающих структур тонкостенная гиперэхогенная капсула, которая может прослеживаться не на всем протяжении.

Передняя поверхность щитовидной железы граничит с грудинно-щитовидной, грудинно-подъязычной и грудинно-ключично-сосцевидной мышцами, которые отличаются от железистой ткани своей пониженной эхогенностью и крупноячеистой структурой.

Над мышечным слоем расположены подкожно-жировая клетчатка и кожа в виде гиперэхогенных тяжей. Латерально к железе прилегают общая сонная артерия и яремная вена в виде эхонегативных образований с четкими эхопозитивными контурами стенок. В реальном масштабе времени хорошо визуализируется пульсация сонной артерии.

Под долями щитовидной железы расположены длинные мышцы шеи, обладающие более низкой эхогенностью. По средней линии под перешейком определяется эхонегативное пространство трахеи и гортани. Слева от трахеи, под левой долей щитовидной железы, как правило, визуализируется пищевод в виде овального образования, изменяющего свою форму во время акта глотания.

Щитовидная железа отчетливо дифференцируется в окружающих тканях. В поперечном скане ее доли имеют конусовидную или эллип-



а

б

Рис. 13.1. Эхограмма щитовидной железы в норме:
а — поперечный скан; *б* — продольный скан

соидную форму. Выражен угол перехода долей в перешеек. Структура железистой ткани однородная мелкоячеистая. Эхогенность средняя. Иногда в ткани щитовидной железы видны сосуды, имеющие в зависимости от плоскости сканирования вид эхонегативных тяжей или окружностей.

В продольном скане (рис. 13.1, *б*) доля щитовидной железы визуализируется в виде вытянутого овала. Под нижним полюсом часто выявляется *a. thyroidea inferior*, с характерной для нее рассыпчатой формой ветвления. *A. thyroidea superior* чаще имеет магистральную форму ветвления. Перешеек в большинстве случаев достигает 2–4 мм и в продольном скане визуализируется нестабильно. В окружающих тканях в норме не выявляются объемные образования и увеличенные лимфатические узлы. Подвижность при глотании — в пределах 2 см.

Эндемический зоб

Гипофизарная стимуляция при недостаточном поступлении йода в организм приводит к увеличению объема ЩЖ, как за счет увеличения числа клеток (гиперплазия), так и их объема (гипертрофия), а также увеличения численности фолликулов. Увеличенные фолликулы могут быть обеднены или обогащены коллоидом. Эхокартина ЩЖ в связи с морфологическими изменениями может быть как нормальной,

Рис. 13.2. Эхограмма эндемического зоба

так и с небольшими отклонениями в виде повышения или понижения эхогенности на отдельных участках. При длительно существующей струме происходит фиброзная перестройка тканей, что характеризуется появлением гиперэхогенных включений. Скопление коллоида в фолликулах приводит к визуализации гипоэхогенных включений. В диффузной струме могут возникать очаги локальной пролиферации фолликулярного эпителия и формирование узловой гиперплазии.

В поперечном скане на рис. 13.2 визуализируются увеличенные в размерах обе доли щитовидной железы. Объем щитовидной железы достигает 245% возрастной нормы. Доли увеличены в большей степени за счет ширины, участки железистой ткани нависают над сосудистым пучком. Форма долей грушевидная. Сглажен угол перехода долей в перешеек. Щитовидная железа хорошо контурируется в окружающих тканях за счет тонкостенной капсулы. Структура железистой ткани однородная, мелкоячеистая, эхогенность средняя.

Тиреоидиты

Тиреоидиты объединяют целую группу заболеваний различного патогенеза и этиологии (бактериальные, вирусные, реактивные, аутоиммунные). В детском возрасте чаще всего встречается аутоиммунный тиреоидит Хашимото. Заболевание характеризуется увеличением ЩЖ, массивной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией ткани и образованием множественных лимфоидных фолликулов. Отмечаются дегенеративные изменения эпителия фолликулов с трансформацией тироцитов. Длительное течение заболевания ведет к склерозированию и атрофии ЩЖ. В некоторых случаях аутоиммунный тиреоидит может протекать в виде локально ограниченного очага и при ультразвуковом исследовании иметь определенное сходство с карциномой

Щ Ж. Сонографическая картина аутоиммунного тиреоидита чаще всего характеризуется диффузным снижением эхогенности, равномерно или неравномерно представленным по всей ткани ЩЖ. При сопутствующем склерозе и рубцовых изменениях появляется гиперэхогенная тяжистость. Однако подобная картина не строго специфична для аутоиммунного тиреоидита. Подобная эхосимптоматика встречается при Базедовой болезни с более выраженным увеличением долей ЩЖ в переднезаднем размере. При тиреоидите де Кервена более характерно очаговое изменение структуры и эхогенности.

В начальной стадии формирования тиреоидита часто выявляется подкапсульное снижение эхогенности. При высокой активности процесса визуализировались увеличенные регионарные лимфатические узлы одиночные или множественные.

а *б*

Рис. 13.3. Эхограмма аутоимунного тиреоидита:
а — правая доля, *б* — левая доля

На рис. 13.3 (*а*, *б*) представлены поперечные сканы правой и левой долей щитовидной железы. Железа умеренно увеличена в размерах (156% возрастной нормы). Железистая ткань плохо дифференцирует-

Рис. 13.4. Эхограмма аутоиммунного тиреоидита

ся в окружающих мышцах. Структура неоднородна (среднеячеистая, крупноячеистая). Выражено подкапсульное снижение эхогенности, в центральной части эхогенность долей несколько выше.

На рис. 13.4 железа умеренно увеличена в размерах (170% возрастной нормы), плохо контурируется в окружающих тканях. Структура крайне неоднородна, крупноячеистая, в левой доле ложноузловая. Эхогенность неоднородно снижена.

Диффузный токсический зоб

Ультразвуковая картина при этом заболевании характеризовалась значительным (в 2–3 раза) увеличением объема ЩЖ. Доли в поперечном скане визуализируются округлой формы, что чаще всего бывает при быстром нарастании объема органа, (наибольший объем сочетается с минимальной поверхностью) в отличие от зоба и тиреоидита, где постепенное увеличение чаще происходит за счет ширины долей.

Структура ЩЖ бывает относительно однородной, среднеячеистого, иногда крупноячеистого характера. Эхогенность может быть снижена диффузно. В отдельных случаях снижение эхогенности бывает неоднородным.

а *б*

Рис. 13.5. Эхограмма диффузного токсического зоба:
а — правая доля, *б* — левая доля

На рис. 13.5 (*а, б*) визуализированы поперечные сканы правой и левой долей. Щитовидная железа значительно увеличена в размере (421% возрастной нормы). Структура неоднородная (мелко- и среднеячеистая), эхогенность смешанная (участки пониженной и повышенной). Сглажен угол перехода долей в перешеек, доли имеют грушевидную форму.

Узловая патология

Основную диагностическую проблему составляет узловая патология ЩЖ. Очень важно своевременно разграничить доброкачественные узлы (кисты, узловую гиперплазию, фолликулярную аденому) от малигнизированных (карциномы).

Кистозные изменения ЩЖ как проявление узлового зоба у детей встречаются довольно часто. Wegelin C. (1926) различает первичные и вторичные кисты. Кроме того, выделяют группу безэпителиальных псевдокист, которые возникают в результате кровотечений и дегенеративных изменений в длительно существующих солидных узлах. Типичная тиреогенная первичная киста выстлана фолликулярным эпителием и содержит коллоид. Вторичные кисты чаще всего возникают в солидных узлах в результате дилатационных механизмов. Hamburger J.I. (1978) по характеру аспирата выделял желтые и «шоколадные» кисты. «Шоколадные кисты» представляют собой относительно свежие кровоизлияния, желтые — уже давно произошедшие. Классические сонографические критерии простой кисты описаны в работе Wiedeman W. (1993): круглая или овальная конфигурация, четкий гладкий контур, эхонегативная без каких-либо включений эхоструктура, дорзальное усиление ультразвука. Ультразвуковая картина сложной кисты характеризуется круглой, овальной или причудливой формой, нечетким контуром, неоднородной эхоструктурой, наличием септ (перегородок) и внутренних камер, различных включений, нечетко выраженным дорзальным усилением ультразвука.

Кальцификаты встречаются в 50% длительно существующих узлов. Они могут визуализироваться и как самостоятельные образования, расположенные в здоровых тканях ЩЖ. Ультразвуковая картина довольно типична: гиперэхогенное образование, обычно небольших размеров, оставляющее за собой гипоэхогенную тень.

Узловой зоб

В поперечном скане (рис. 13.6) на фоне умеренно увеличенной щитовидной железы множественные узлы в обеих долях. Узлы различных размеров: наибольшие до 23 мм в диаметре, наименьшие до 5 мм. Узлы неоднородной структуры (с кистозными включениями), с четким контуром, смешанной эхогенности (изоэхогенные, эхонегативные).

На рис. 13.7. (*а*) поперечный скан левой доли щитовидной железы. В вентральном отделе узловое образование размером 5×7 мм, однород-

Рис. 13.6. Эхограмма узлового зоба

а *б*

Рис. 13.7. Узловой зоб (киста левой доли):
а — поперечный скан, *б* — продольный скан

а *б*

Рис. 13.8. Аденома правой доли:
а — поперечный скан, *б* — продольный скан

ной структуры, эхонегативное с усилением эхогенности за дорзальной стенкой, имеет тонкостенную капсулу — киста левой доли щитовидной железы.

На рис. 13.7. (*б*) в продольном скане киста левой доли щитовидной железы.

На рис. 13.8. (*а*) поперечный скан правой доли щитовидной железы. На фоне умеренно увеличенной правой доли визуализируется узловое образование размером 11×15 мм, с четким контуром, с наличием гипоэхогенного ободка, практически однородной структуры, гипоэхогенное.

На рис. 13.8. (*б*) продольный скан фолликулярной аденомы правой доли щитовидной железы.

На рис. 13.9 в поперечном скане левой доли однородный гипоэхогенный узел, размером 7×5 мм с четкими контурами на фоне нормальных размеров щитовидной железы. Визуализировалась тонкостенная гиперэхогенная капсула вокруг узла.

На рис. 13.10 поперечный скан щитовидной железы. В левой доле, в области перехода в перешеек узловое образование сложной структуры, изоэхогенное в центре с гипоэхогенным ободком, относительно четко ограниченное в окружающих тканях, размером 10×12 мм.

Рис. 13.9. Папиллярная карцинома (T1N0M0)

Рис. 13.10. Папиллярная карцинома (T2N1AM0)

Рис. 13.11. Папиллярная карцинома (T2N1AM0)

Рис. 13.12. Эхограмма папиллярной карциномы (фолликулярный вариант) Т4 N1Б М0

На рис. 13.11 в поперечном скане левая доля не изменена, в правой доле узловое образование неоднородной структуры с гипоэхогенными включениями, без четких контуров, распространяющееся за пределы капсулы щитовидной железы, размером 15×20 мм. Между яремной веной и сонной артерией округлое образование с четкими контурами, довольно однородной структуры, изоэхогенного характера, размером 15×15 мм — метастаз папиллярной карциномы в средние глубокие яремные лимфоузлы.

На рис. 13.12 в поперечном скане визуализируется резко увеличенная щитовидная железа, неоднородной крупноячеистой структуры (327% возрастной нормы). Снижение эхогенности наиболее выражено в дорзальных отделах. Изменения в железе выражены диффузно, отдельные узловые образования не выявляются.

13.2. Ультразвуковое исследование поджелудочной железы

Показания для проведения ультразвукового исследования поджелудочной железы:

- боли в верхней половине живота, имеющие острый или хронический характер;
- желтуха;
- пальпируемые объемные образования в области живота;
- персистирующая лихорадка;
- подозрение на онкологические заболевания;
- обострение хронического панкреатита;
- подозрение на осложнения острого панкреатита с образованием псевдокисты или абсцесса;
- поликистоз почек, кисты печени и селезенки;
- травмы живота.

Подготовка пациента к процедуре ультразвукового исследования поджелудочной железы

Исследование проводится строго натощак, пациент не должен нечего брать в рот за 8 ч до исследования (для детей достаточен 3-часовой перерыв).

В случае плохой визуализации из-за наличия большого количества газа в кишечнике рекомендуем пациенту выпить 3—4 стакана воды, затем ожидаем несколько минут, пока исчезнут мелкие пузырьки, затрудняющие визуализацию, и повторяем процедуру исследования. Желудок, наполненный водой, представляет собой прекрасное ультразвуковое окно.

Исследование проводится в положении пациента на спине либо лежа на правом или левом боку с подложенной под голову рукой. В некоторых случаях для улучшения визуализации и создания ультразвукового окна можно проводить исследование в сидячем положении пациента, несколько откинувшись назад или стоя.

Для взрослых пациентов оптимально использование датчика с частотой 3,5 МГц, для детей — 5 МГц.

Проведение процедуры ультразвукового исследования

Поверхность кожи смазывается гелем и датчик ставится в эпигастральной области, перпендикулярно к сагитальной оси тела и двигается

вправо и влево, постепенно опускаясь к пупочной области. Добиваемся улучшения визуализации, меняя угол наклона датчика, а также степень давления его на поверхность тела. Затем поворачиваем датчик на 90° и проводим лонгитудинальное сканирование. Для создания условий наилучшей визуализации просим пациента вдохнуть и задержать дыхание на высоте вдоха.

Нормальная поджелудочная железа

Поджелудочная железа визуализируется как гомогенная структура с тонкими гладкими контурами, такой же эхогенности как и прилежащая к ней печень. С возрастом эгогенность поджелудочной железы повышается. Анатомические структуры, расположенные в непосредственной близости от поджелудочной железы, помогают правильно идентифицировать ее. Это:

- аорта;
- нижняя полая вена;
- верхняя брыжеечная артерия;
- селезеночная вена;
- верхняя брыжеечная вена;
- стенка желудка;
- общий желчный проток.

Размеры поджелудочной железы

Поджелудочная железа имеет весьма разнообразную форму и размеры в зависимости от индивидуальных особенностей пациента. Условно поджелудочную железу можно разделить на головку (A), тело (B) и хвост (C) (рис.13.13). Средний диаметр головки составляет

Рис. 13.13. Схема поперечного скана на уровне поджелудочной железы

2,8 см, средний диаметр центральной части тела обычно не болес 2 см, средний диаметр хвоста составляет 2,5 см. Панкреатический проток в диаметре обычно не превышает 2 мм и визуализируется довольно редко (рис. 13.14–13.16).

Рис. 13.14. Поперечный скан. Тело поджелудочной железы с нормальным панкреатическим протоком

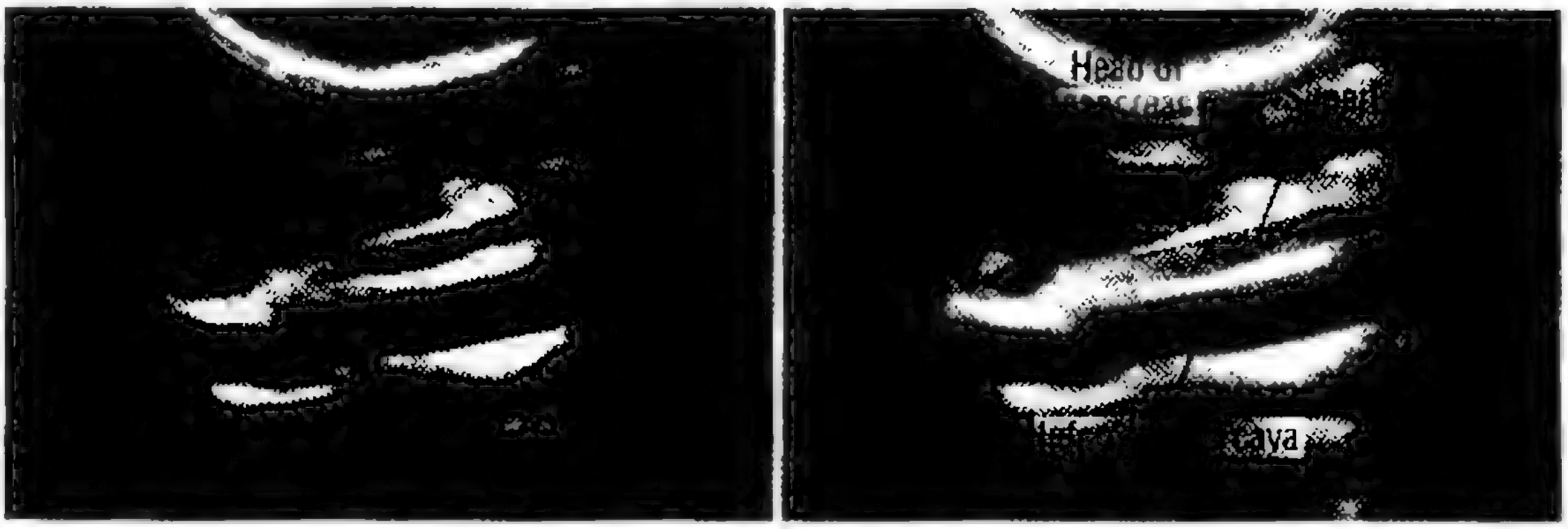


Рис. 13.15. Продольный скан. Головка поджелудочной железы, нижняя полая вена и верхняя брыжеечная вена

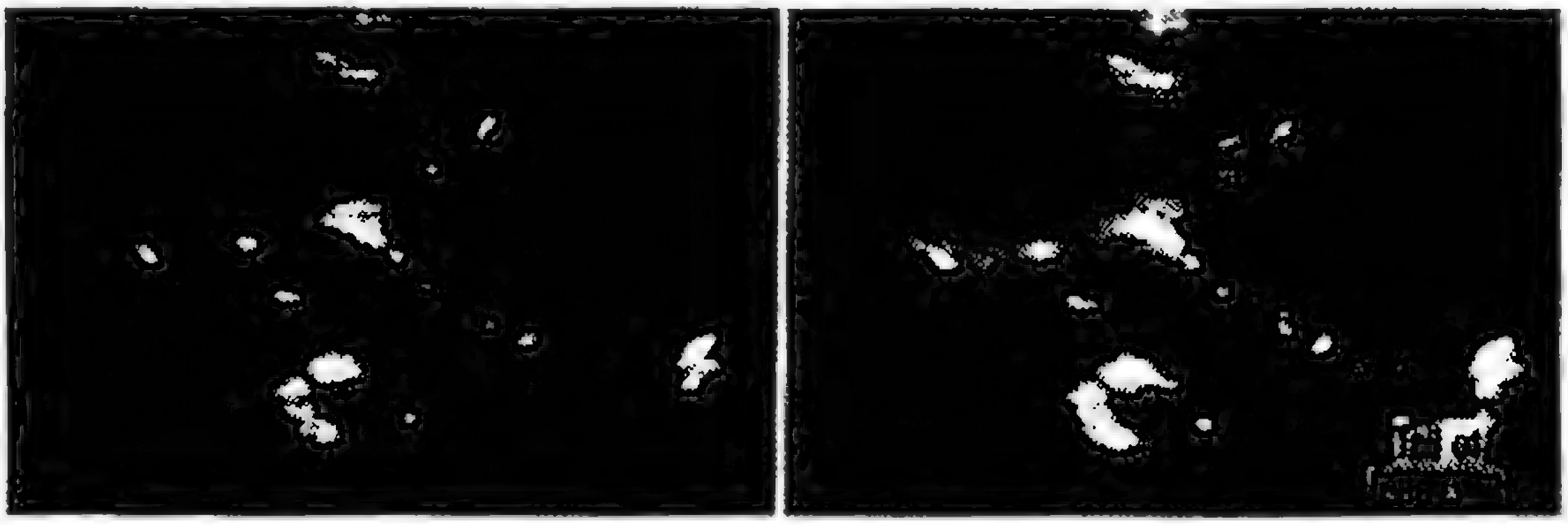


Рис. 13.16. Поперечный скан. Сканирование поджелудочной железы производят в положении пациента стоя через наполненный водой желудок

Синдром уменьшения поджелудочной железы

Поджелудочная железа обычно уменьшается с возрастом, причем пропорционально все ее части. При выявлении атрофии тела и хвоста на фоне сохранения нормальных или увеличенных размеров головки требует проведения дифференциальной диагностики с опухолью железы. Наиболее частая причина диффузного уменьшения поджелудочной железы на фоне негомогенной структуры и очаговой гиперэхогенности — хронический панкреатит (рис. 13.17).

Рис. 13.17. Поперечный скан. Уменьшенная в размерах поджелудочная железа. Визуализируется негомогенная структура с включениями кальцификатов в результате хронического панкреатита

Синдром увеличения поджелудочной железы

Наиболее частой причиной диффузного увеличения поджелудочной железы на фоне снижения эхогенности и неоднородности структуры является острый панкреатит.

Ультразвуковым методом невозможно разграничить опухоль железы и фокальный панкреатит (рис. 13.18).

Рис. 13.18. Поперечный скан. Увеличенная в размерах пониженной эхогенности поджелудочная железа при остром панкреатите

Кисты и опухоли поджелудочной железы

Этиология возникновения кист может быть самая разнообразная. Истинные кисты относительно редки, могут быть проявлением врожденной патологии. Чаще встречаются псевдокисты как результат травмы или острого панкреатита. Кисты могут быть одиночными или множественными, с наличием только жидкостного компонента или с разнообразными перегородками и включениями (рис. 13.19).

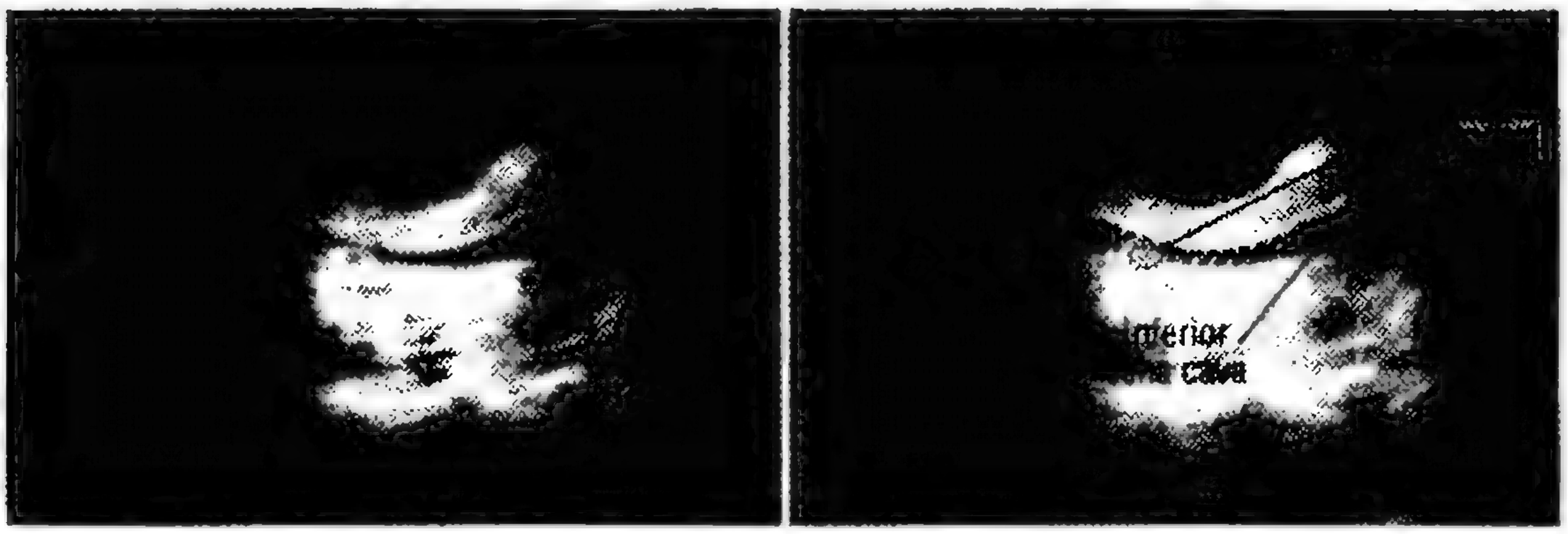


Рис. 13.19. Продольный скан.
Псевдокиста поджелудочной железы

Панкреатическая кистоаденома или другие кистозные опухоли визуализируются как многокамерные кисты с включением солидного компонента (рис. 13.20, 13.21).

Рис. 13.20. Поперечный скан.
Цистоаденокарцинома

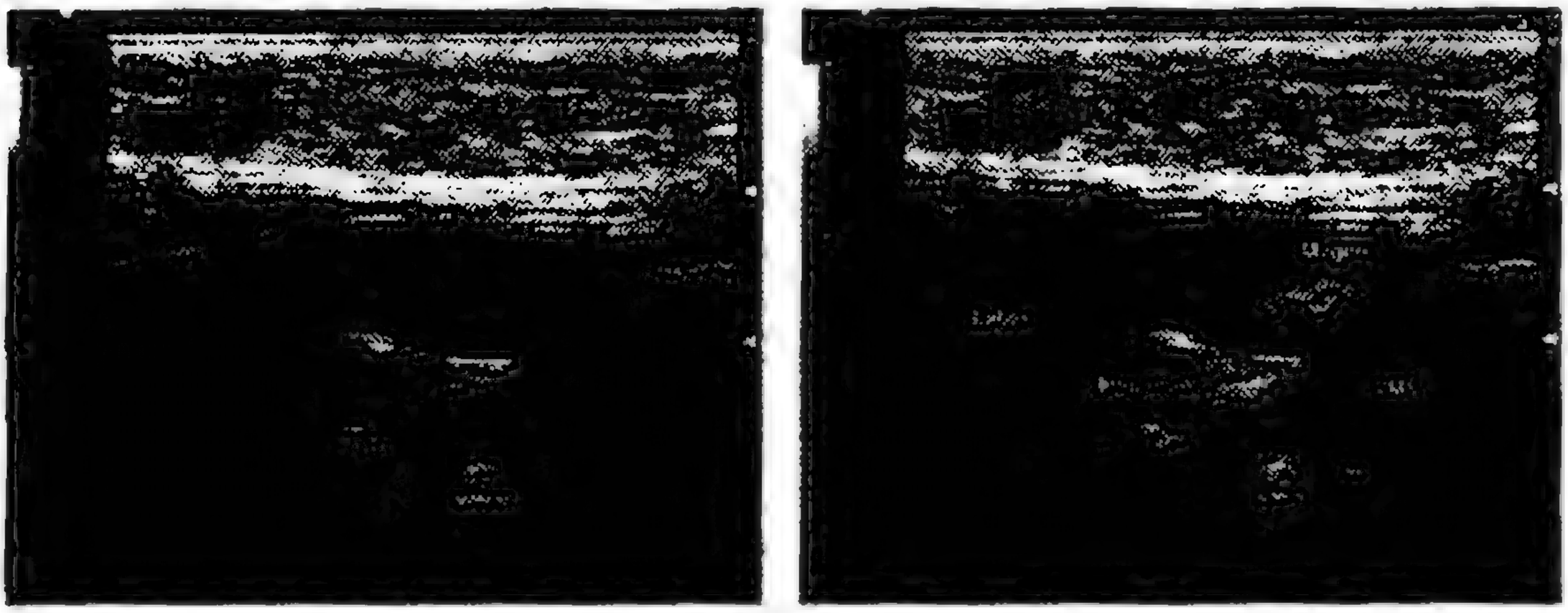


Рис. 13.21. Инсулома поджелудочной железы

Кальцификаты поджелудочной железы

Появление кальцификатов может быть следствием длительно текущего хронического панкреатита. Мелкие конкременты могут быть расположены по всему объему железы и при визуализации выявляться гиперэхогенными сигналами, не оставляющими акустической тени.

Кальцификаты панкреатического протока приводят к дилатации его, часто визуализируются как гиперэхогенные образования с анэхогенной тенью (рис. 13.22).

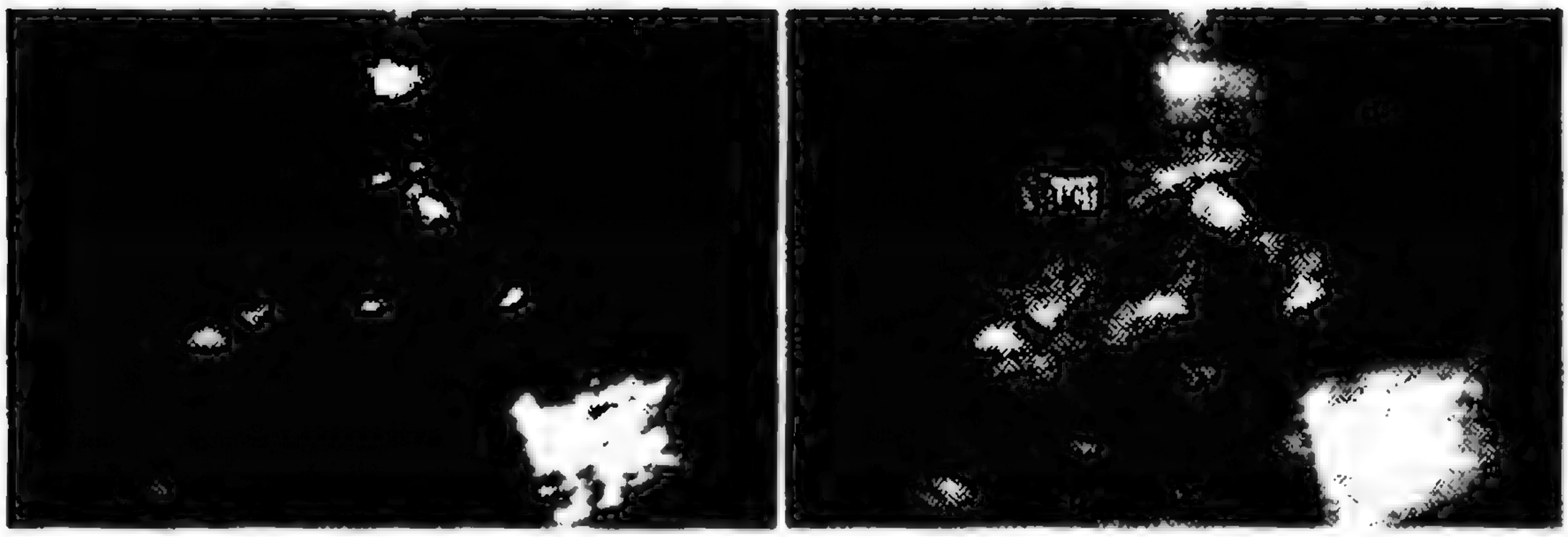


Рис. 13.22. Поперечный скан. Кальцификат, вызвавший дилатацию панкреатического протока

Наиболее типичные ошибки при ультразвуковом исследовании поджелудочной железы возможны при:

- атипичном расположении желчного пузыря по средней линии живота;
- увеличенных лимфоузлах;

- ретроперитонеальных объемных образованиях, при абсцессах селезенки, других интраабдоминальных процессах;
- объемных образованиях печени, селезенки или почек и надпочечников;
- гематоме вокруг двенадцатиперстной кишки;
- аневризмах.

13.3. Ультразвуковое исследование надпочечников

Показания для проведения ультразвукового исследования надпочечников:

- Синдром гипертензии, гипотензии.
- Травмы живота.

Нормальное расположение и размеры надпочечников

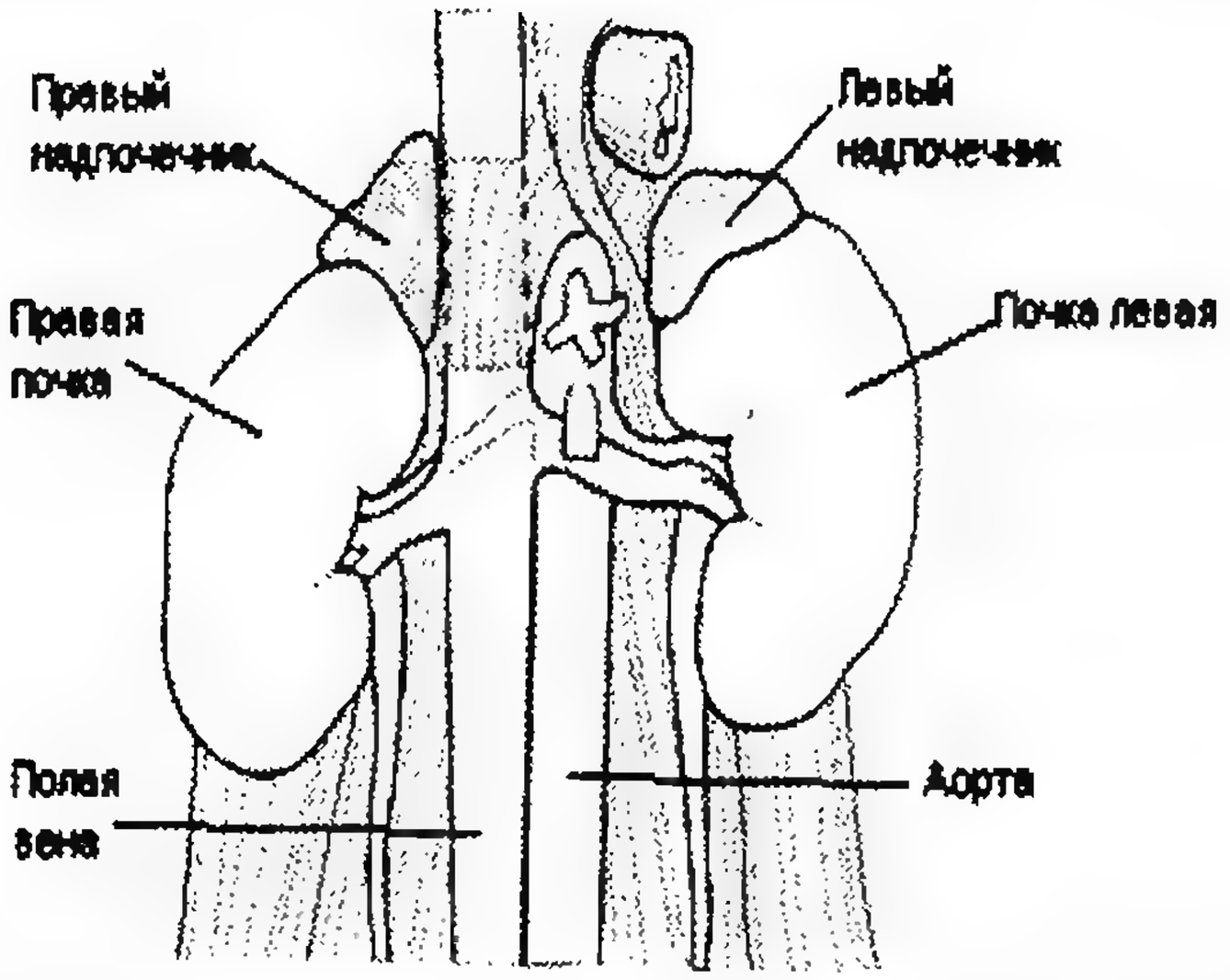


Рис. 13.23. Нормальное расположение надпочечников

В норме надпочечники расположены переднецентрально на верхних полюсах почек (рис. 13.23). Правый надпочечник расположен между верхнемедиальной поверхностью правой почки и нижней полой веной. Левый надпочечник лежит между аортой и левой почкой и может достигать ворот левой почки.

Размеры нормальных надпочечников составляют: толщина 5–12 мм, длина 2–7 см, ширина 1,5–4 см.

Подготовка пациента к процедуре ультразвукового исследования надпочечников

Исследование проводится строго натощак. Для визуализации надпочечников оптимально используется секторальный или конвексный датчик 3,5 МГц для взрослых и 5 МГц — для детей. Исследование пациента проводится на спине при задержке дыхания в фазе глубокого вдоха. В норме у взрослых правый надпочечник визуализируется в 78% случаев, левый — в 44%. У новорожденных за счет физиологической гипертрофии надпочечники можно визуализировать практически в 100% случаев.

Для визуализации правого надпочечника датчик располагают в области подреберной дуги справа как для исследования печени и, изменяя угол сканирования, добиваются визуализации верхнего полюса правой почки (рис. 13.24). Правый надпочечник располагается дорзально и немножко латерально от нижней полой вены. Изменяя плоскость сканирования, проводится ревизия данного региона. Вероятность визуализации надпочечника возрастает при наличии опухолей размером более 10–15 мм.

Визуализация левого надпочечника проводится лучше всего из интеркостального доступа по левой задней аксилярной линии. Визуализируют сначала левую почку, а затем так изменяют угол сканирования, чтобы видеть брюшной отдел аорты. Левый надпочечник обычно расположен между брюшной аортой и краниальной частью левой почки.

Эндокринные заболевания надпочечников, такие как болезнь Аддисона (атрофия надпочечников), синдром Кона (первичный гиперальдостеронизм, чаще всего связанный с односторонней аденомой надпочечников при ее размере до 2 см), синдром Кушинга (билатеральная гиперплазия надпочечников) чаще всего малосимтоматичны

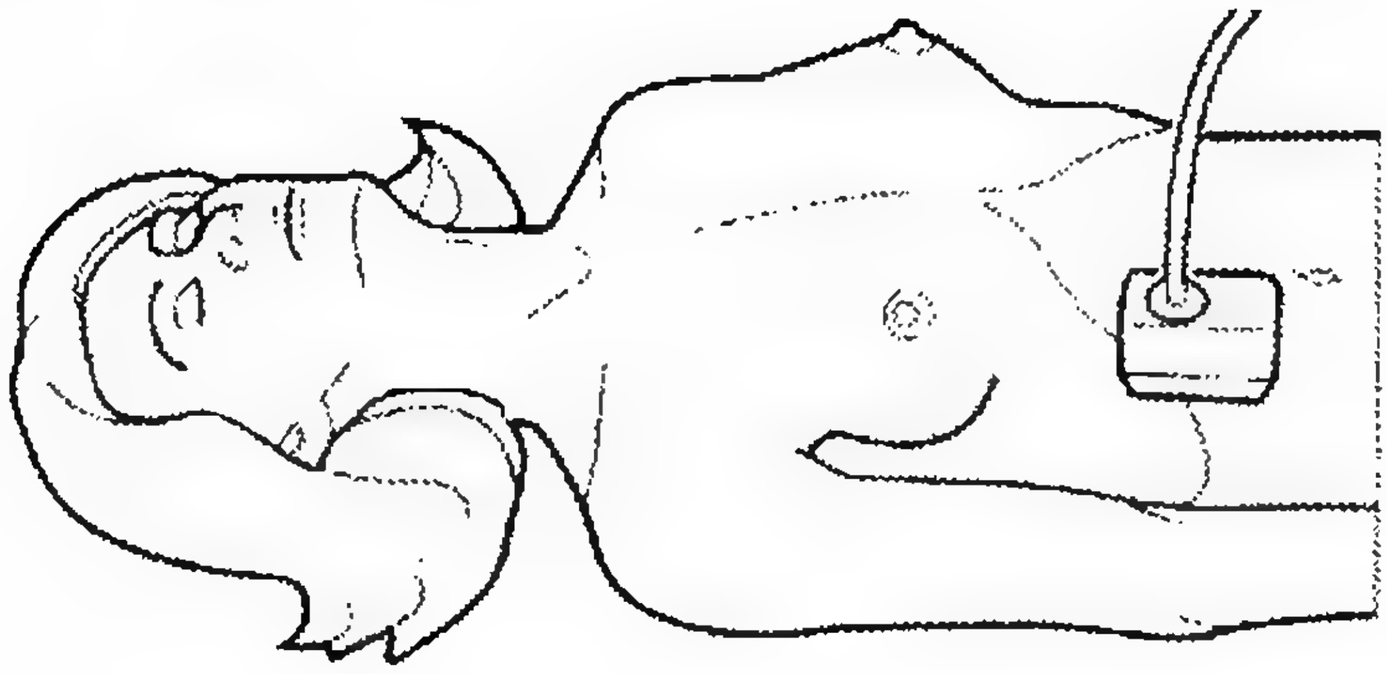


Рис. 13.24. Положение датчика для визуализации правого надпочечника

с точки зрения ультразвукового исследования и не всегда могут быть выявлены этим методом. Сонографическое исследование более информативно при наличии объемных образований в области надпочечников размером более 2 см.

Использование ультразвукового метода исследования привело к формированию обширной группы больных с инцидиталомами — случайно выявленными объемными образованиями надпочечников.

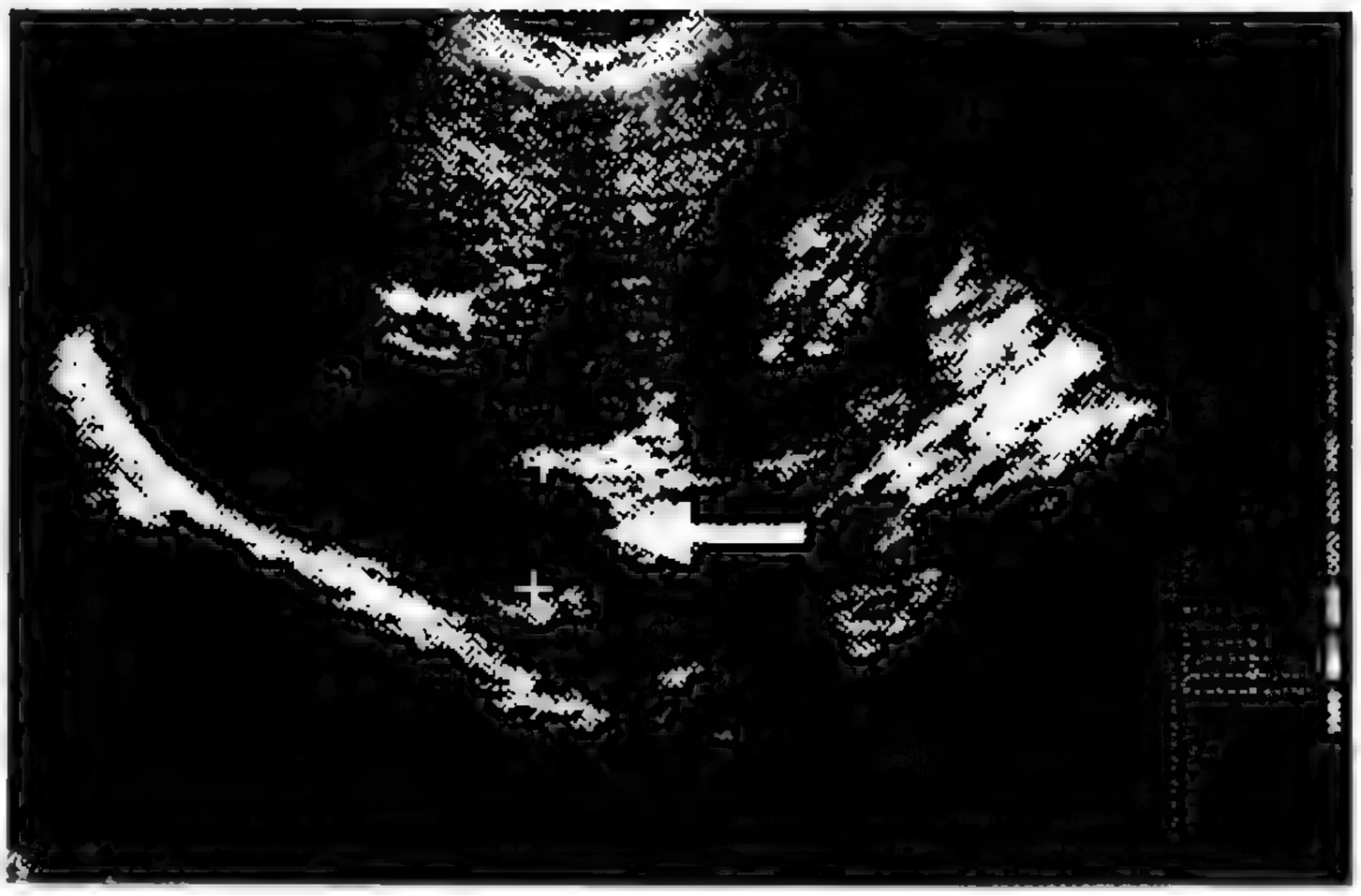


Рис. 13.25. Эхограмма небольшой светлоклеточной аденомы коры правого надпочечника

Объемное образование в области правого надпочечника имеет четкие контуры, относительно однородную структуру, гипоэхогенно (указано стрелкой) (рис. 13.25).

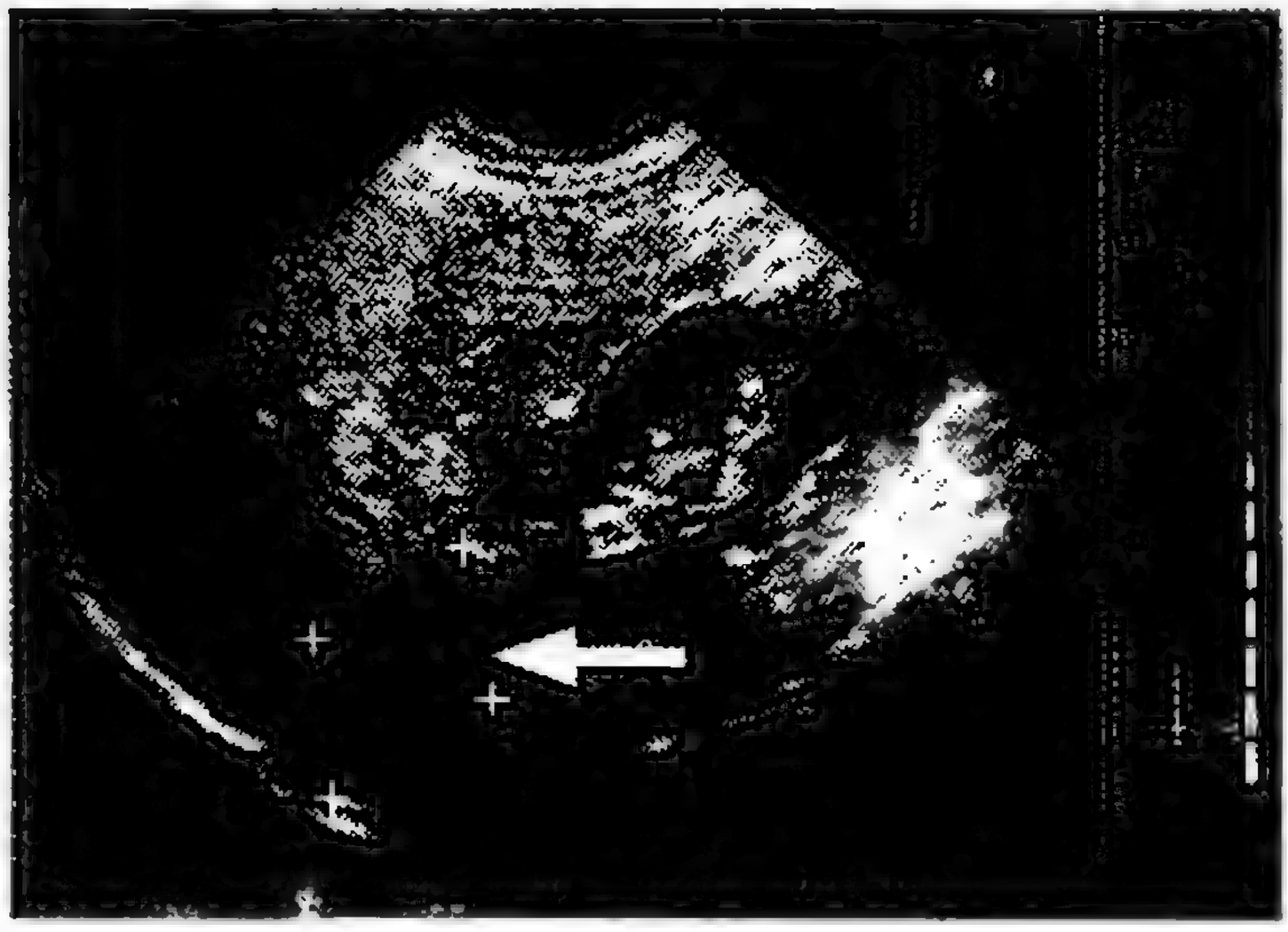


Рис. 13.26. Эхограмма карциномы коры правого надпочечника

Объемное образование в области правого надпочечника имеет нечеткий контур, относительно неоднородную структуру, гипоэхогенно (указано стрелкой) (рис. 13.26).

Рис. 13.27. Эхограмма кисты правого надпочечника

Объемное образование в области правого надпочечника имеет четкий контур, однородную структуру, эхонегативно (указано стрелкой) (рис. 13.27).

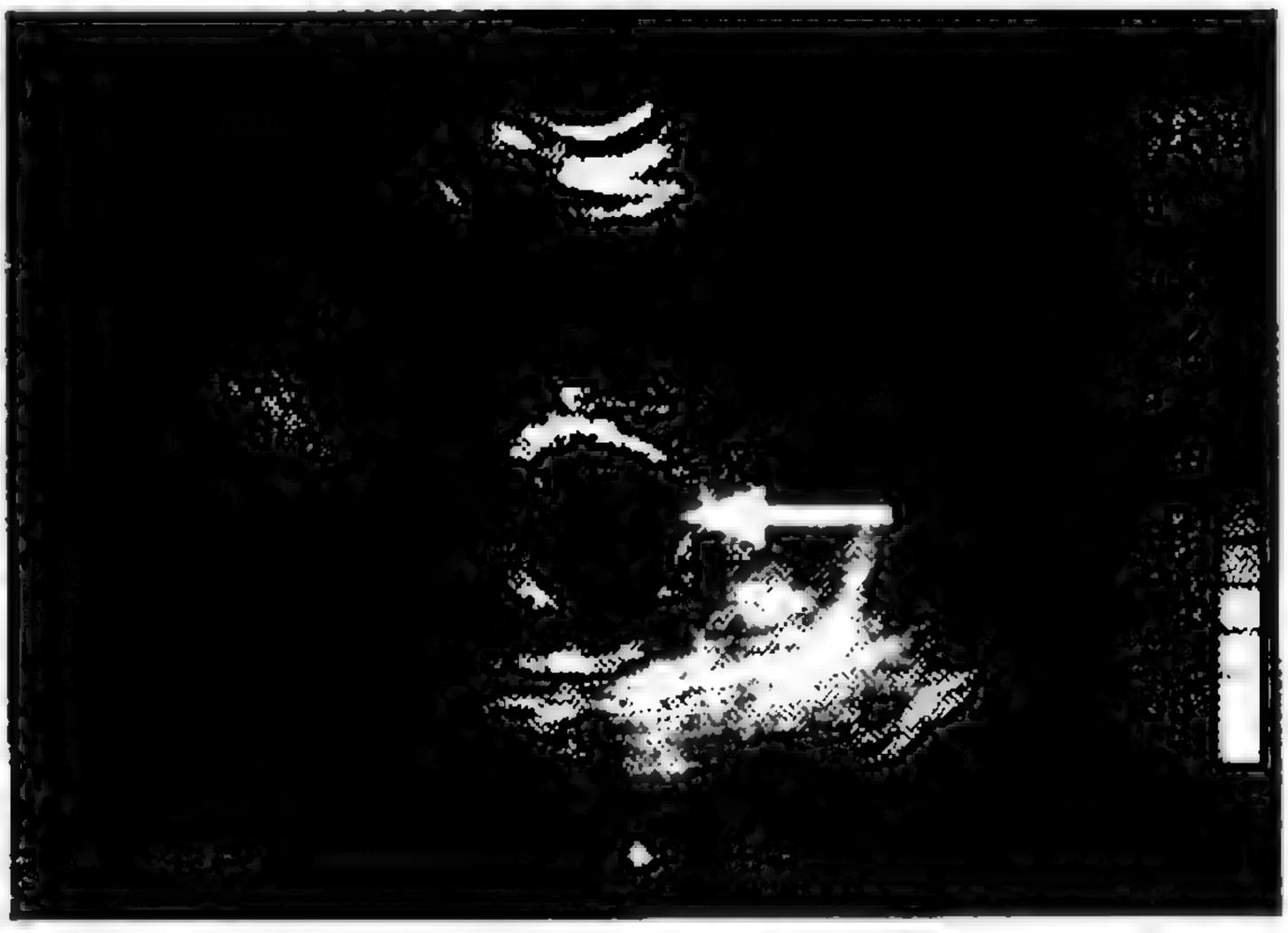


Рис. 13.28. Эхограмма кистозной формы феохромоцитомы левого надпочечника (указано стрелкой)

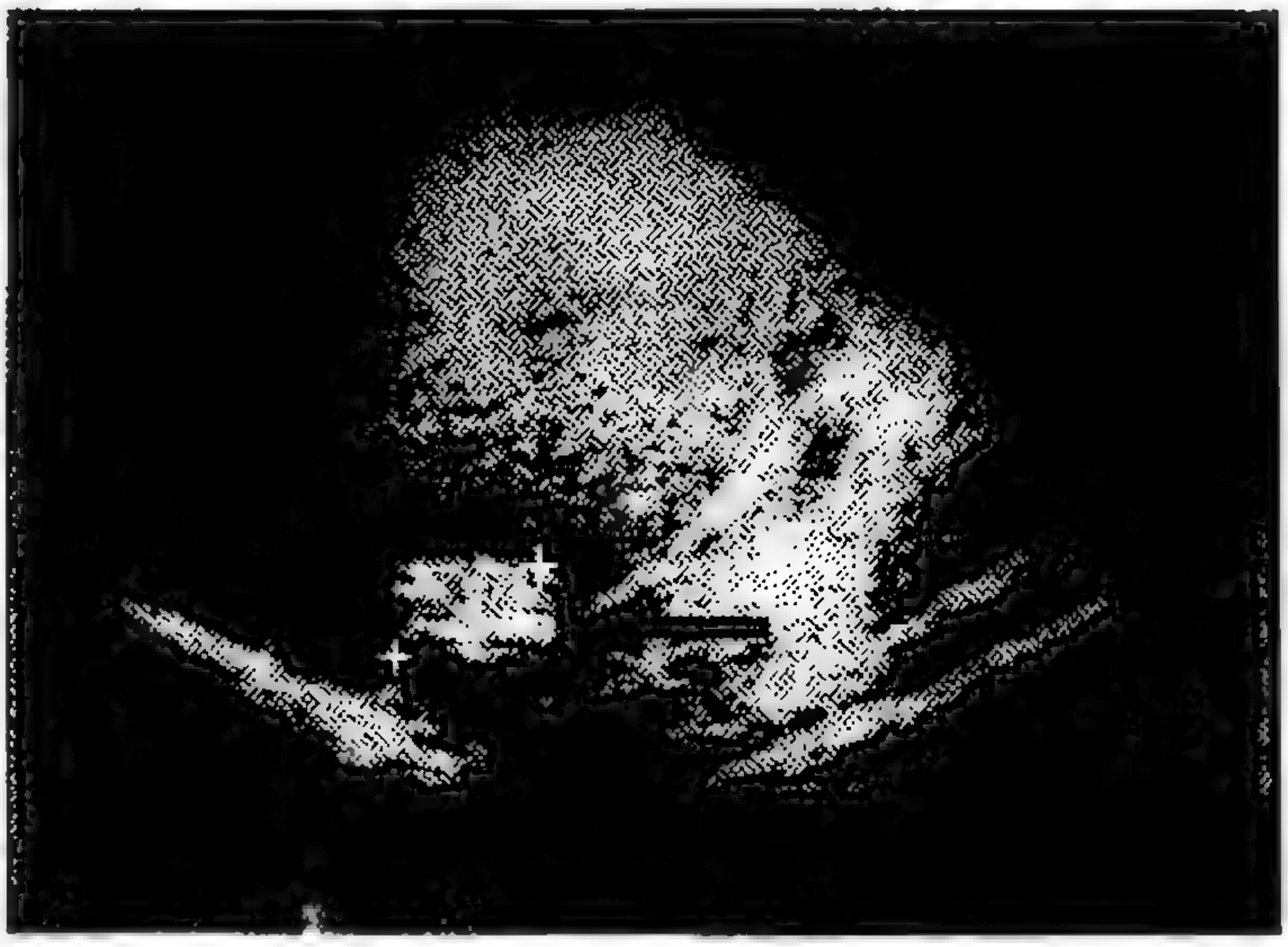


Рис. 13.29. Эхограмма туберкулезного поражения правого надпочечника (указано стрелкой)

В области правого надпочечника выявляется объемное образование с нечеткими контурами и неоднородной структурой, гиперэхогенно за счет наличия кальцификатов и участков казеоза (рис. 13.28, 13.29).

Рис. 13.30. Миелолипома (указано стрелкой)

В области правого надпочечника визуализируется объемное образование с четкими контурами, гиперэхогенное за счет наличия жировой ткани (рис. 13.30).

На рис. 13.31 — нейрофиброма надпочечника.

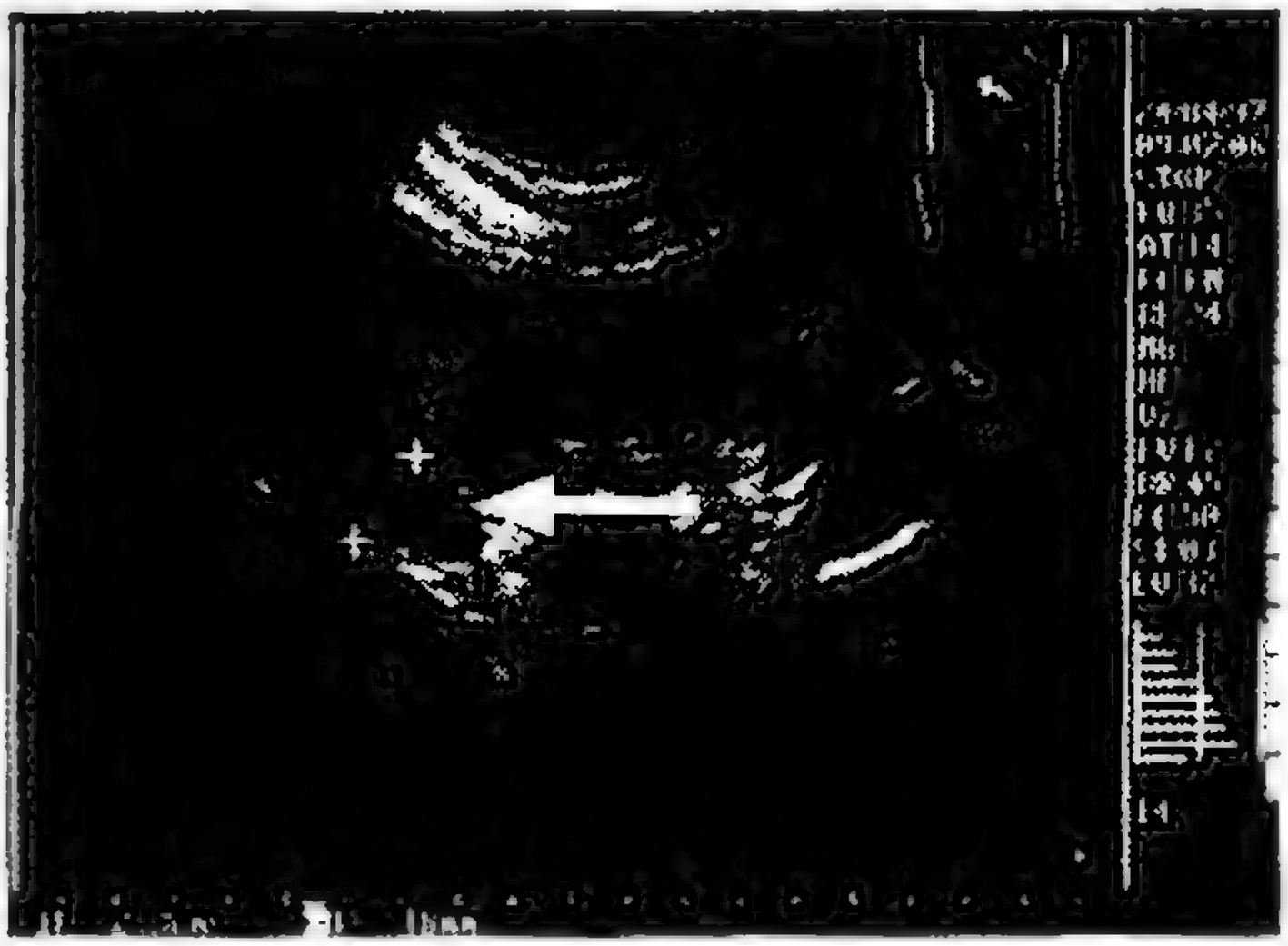


Рис. 13.31. Эхограмма нейрофибромы левого надпочечника (указано стрелкой)

В данном разделе приведены сканограммы, любезно предоставленные профессором, д-ром мед. наук Бондаренко В.О. (Центральная клиническая больница МПС РФ).

13.14. Ультразвуковое исследование яичек

Показания для проведения ультразвукового исследования яичек:

- боли в области яичек, имеющие острый или хронический характер;
- подозрение на онкологические заболевания;
- нарушения полового развития;
- синдром изменения нормальных размеров яичка (увеличение, уменьшение);
- травмы яичек.

Схема измерения нормальных размеров яичек

Как представлено на рис. 13.32, средняя длина яичка у взрослых составляет до 5 см, средняя ширина до 3 см, средний поперечный диаметр до 2,0 см, средний вертикальный диаметр до 2,5 см. В некоторых случаях проводится оценка размера яичек по их объему, рассчитанному по формуле:

$$V=0.524\ a\ b\ c,$$

где a, b, c — линейные размеры длины, ширины и толщины яичка.

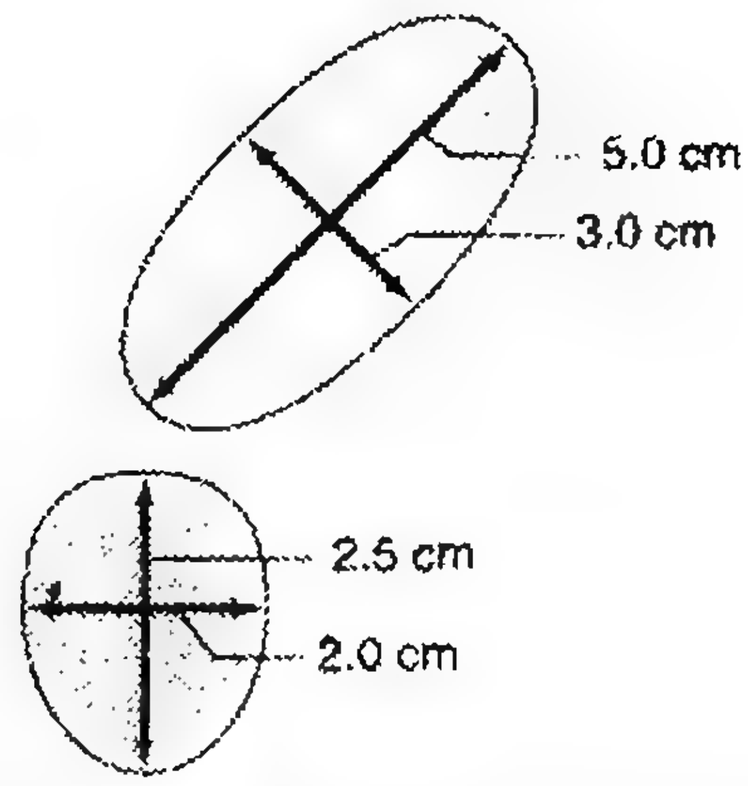


Рис. 13.32. Схема измерения размеров яичек

В норме оба яичка расположены в мошонке и разделены перегородкой. На рис. 13.33 представлен поперечный скан нормального яичка и его придатка, на рис. 13.34 — продольный скан яичка.

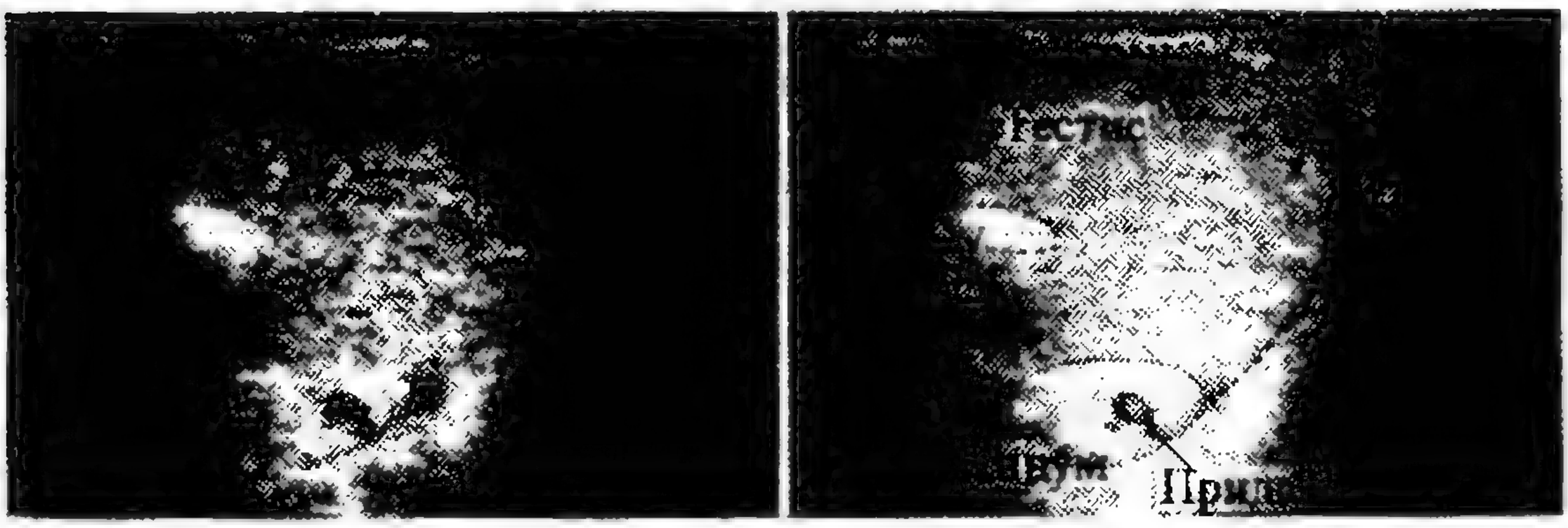


Рис. 13.33. Поперечный скан: нормальное яичко

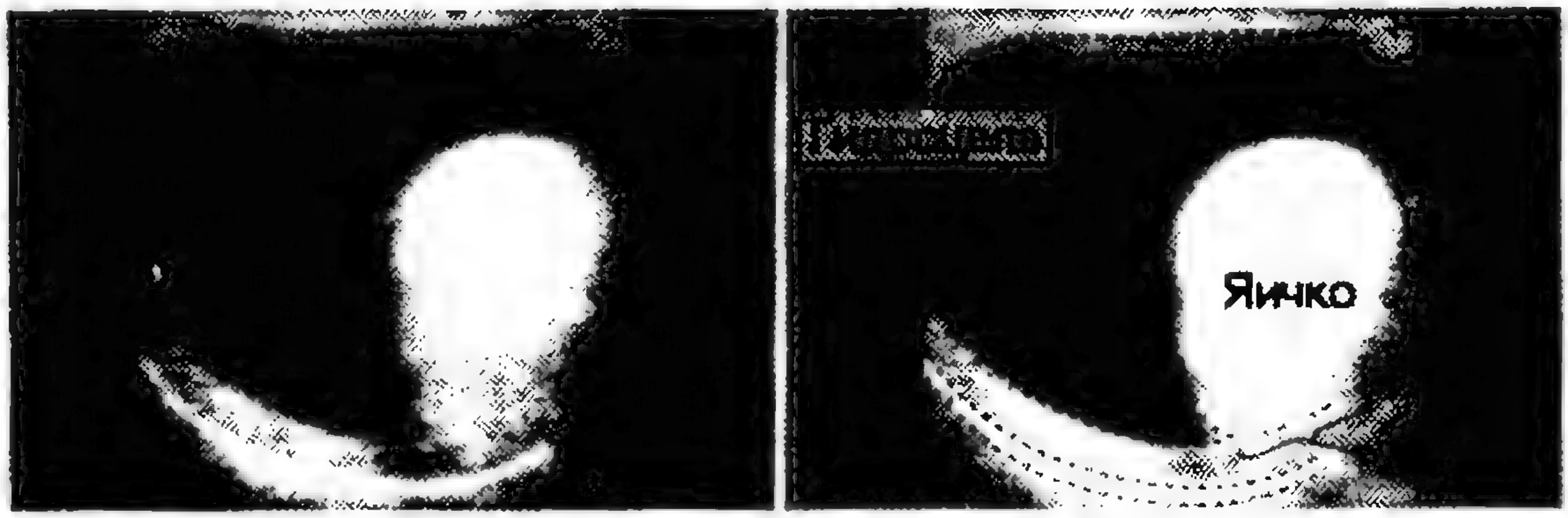


Рис. 13.34. Продольный скан яичка: гидроцеле больших размеров

Причиной гипоэхогенности являются отек и воспаление, ассоциированные с опухолью небольших размеров (рис. 13.35–13.39).

Рис.13.35. Поперечный скан. Правое яичко нормальное. Левое яичко гипоэхогенное

Рис.13.36. Слева семинома правого яичка. Справа хориокарцинома левого яичка с областью некроза

Рис. 13.37. Продольный скан. Туберкулезный абсцесс яичек

Рис. 3.38. Продольный скан. Гематома яичка без его разрыва, но с небольшим гематоцеле

Рис.13.39. Поперечный скан. Сперматоцеле

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бондаренко В.О., Ермолов А.С., Аметов А.С., Коваленко Т.И., Буренкова А.О.* Возможности эхографии в комплексной диагностике инциденталом надпочечников // Ультравуковая диагностика. — 2000. — № 1. — С. 15–27.

2. *Дрозд В.М., Данилова Л.И., Демидчик Ю.Е. и др.* Результаты скрининговых исследований патологии щитовидной железы у детей и подростков Беларуси в послечернобыльский период // Здравоохранение. — 2004. — № 7. — С. 18–21.

3. *Касаткина Э.П., Шилин Д.Е., Пыков М.И.* Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей и подростков. — М.: Видар, 1999. — 56 с.

4. *Окулевич Н.М.* Сравнительная характеристика различных возрастных нормативов объема щитовидной железы для выявления рас-

пространенности зоба у детей Беларуси // Здравоохранение. — 2004. — № 6. — С. 42–44.

5. *Полянская О.Н., Дрозд В.М.* Нормативы объема щитовидной же-лезы у детей и подростков Беларуси // Здравоохранение Белару-си. — 1993. — № 2. — С. 13–17.

6. Ультразвуковое исследование щитовидной железы у детей, подвергшихся воздействию радионуклидов: Метод. рекомендации / М-во здравоохранения Республики Беларусь; Сост. Дрозд В.М. и др. — Минск, 1992. — 44 с.

7. *Biersack H.J., Grunwald F.* (*eds*). Thyroid. Cancer // New York; Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2001. — 301 p.

8. *Brunn J., Block U., Ruf G. et al.* // Dtsh. Med. Wochenchr. — 1981. — Vol. 106. — № 41. — P. 1338–1340.

9. *Drozd V.M., Astachova L.N. Polyanskaya O.N. et al.* Characteristics of Thyroid Ultrasound Pictures in Children with Nodular Thyroid Changes Effected by Radionuclides // Bildgebung. — 1995. — Vol. 64. — № 4. — P. 236–241.

10. *Drozd V., Lyshchik A., Demidchik E. et al.* Ultrasound diagnosis of radiation-induced childhood thyroid cancer in Belarus: 10 years of practical experience. Chernobyl: Message for the 21st Century / S. Yamashita, Y. Shibata, M. Hoshi, K. Fujimura (eds). — Elsevier, 2002. — P. 221—231.

11. *Drozd V., Polyanskaya O., Ostapenko V. et al.* Systematic Ultrasound Screening as a Significant Tool for Early Detection of Thyroid Carcinoma in Belarus // J. of Paediatric Endocrinology & metabolism. — 2002. — Vol. 15. — № 7. — P. 979–984.

12. *Fujimoto Y., Oka A., Omoto R. et al.* Ultrasound scanning of the thyroid gland as a new diagnostic approach // Ultransonics. — 1967. — Vol. 5. — P. 177–180.

13. *Lyshchik A., Drozd V.* Power-Doppler imaging of thyroid cancer in children // Eur. Radiology. — 2001. — Vol. 11. — № 2. — Suppl. 1. — P. 125.

14. Manual of diagnostic ultrasound / P.E.S. Palmer (ed.). — WHO. — P. 334.

15. *Reiners Chr., Drozd V., Demidchik et al.* Ultrasonography of the Thyroid in Children and Adolescents: sonographic and pathological Studies in a population from Belarus after the Chernobyl Acciedent: Stuttgart; New York: Schattauer, 2000. — 91 p.

16. WHO and ICCIDD Recommended normative values for thyroid volume in children aged 6–15 years. — Bulletin: WHO, 1997. —Vol. 75. — P. 95–97.

17. *Zimmerman D., Hay I.D., Gough I.R.* Papillary thyroid carcinoma in children and adults: Long — term follow up of 1039 patients conser-vatively treated at one institution during three decades // Surgery. — 1988. — Vol. 104. — № 6. — P. 1157–1166.

18. *Zimmermann M.B., Molinari L., Spehl M. et al.* Updated Provisional WHO/ICCIDD Reference values for sonographic thyroid volume in iodine-replete school-age children // IDD Newsletter. — 2001. — Vol. 17. — № 1. —P. 12.

Автор приносит благодарность проф. В.О. Бондаренко за помощь в подготовке материала по патологии надпочечников

ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ У ДЕТЕЙ

(Бойко Ю.Н.)

Данная глава посвящена болезням, которые встречаются только у детей или требуют особого внимания именно в детском и (или) подростковом возрасте.

14.1. Болезни гипофиза

Дефицит гормона роста (ДГР) у детей (нанизм церебрально-гипофизарный)

Одна из наиболее редко встречающихся причин нарушения роста; 1:3500 детей в возрасте между 5 и 12 годами жизни имеют ДГР. Заболевание, характеризуется выраженной низкорослостью вследствие снижения секреции соматотропного гормона (СТГ) в аденогипофизе либо вследствие развития к нему резистентности (снижения ответа периферических тканей на нормальные или высокие уровни СТГ). В результате неадекватного действия гормона роста снижается секреция инсулиноподобных факторов роста (ИФР), оказывающих основной ростовой эффект на организм ребенка.

Классификация и этиология. ДГР может быть врожденным или приобретенным в любом периоде детства и полового развития; первичным, вследствие дисфункции соматотропных клеток внутри самого гипофиза, или вторичным, из-за снижения продукции соматолиберина, иначе СТГ-рилизинг-гормона (СТГ-РГ) гипоталамусом; полным или частичным; изолированным или в составе множественной гипо-

физарной недостаточности (гипопитуитаризм, пангипопитуитаризм). Выпадение различных гипофизарных гормонов, как правило, наступает постепенно в течение многих лет, поэтому множественный дефицит гормонов гипофиза может появиться гораздо позже у ребенка с первично диагностированным изолированным ДГР.

Далеко не все формы врожденного ДГР диагностируются в раннем детстве. Наиболее часто встречается идиопатическая форма, когда причину установить не удается, несмотря на использование самых современных подходов к диагностике. В идентифицированных случаях врожденные дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы и генетические мутации составляют большинство всех наследственных форм врожденного ДГР, тогда как у некоторых детей ДГР может развиться в момент родов вследствие родовой травмы или асфиксии.

Врожденные дефекты развития гипоталамо-гипофизарной системы могут быть изолированными или сочетаться с другими врожденными аномалиями ЦНС.

Наиболее тяжелая изолированная аномалия — аплазия гипофиза, при которой данный орган отсутствует вовсе. Не диагностированные и не леченые случаи данной патологии несовместимы с жизнью в неонатальном периоде вследствие надпочечниковой недостаточности.

Синдром «пустого» турецкого седла представляет собой турецкое седло, заполненное спинномозговой жидкостью (СМЖ), что выявляется при проведении МРТ. Гипофиз может не определяться вовсе либо иметь очень маленькие размеры.

На сегодняшний день не совсем ясно, что первично в этих случаях: гипоплазия гипофиза с вторичным заполнением турецкого седла СМЖ или первичное проникновение СМЖ через поврежденную диафрагму седла и, как следствие, компрессия нормально развитого гипофиза.

ДГР — наиболее частая эндокринопатия при синдроме «пустого» турецкого седла. Другие редкие аномалии развития гипофиза включают его удвоение или эктопию.

Врожденные дефекты развития гипоталамо-гипофизарной области могут сочетаться с другими врожденными аномалиями ЦНС, что, как правило, сопровождается выраженной задержкой умственного и моторного развития ребенка.

Септо-оптическая дисплазия (синдром Морсьера) представляет собой гипоплазию зрительных нервов в сочетании с агенезией прозрачной перегородки и гипоплазией мозолистого тела. 37% детей с септо-оптической дисплазией имеют гипофизарную недостаточность, при этом ДГР встречается наиболее часто.

Несмотря на то что большинство врожденных дефектов развития гипоталамо-гипофизарной области спорадические, в литературе упоминаются случаи семейных форм. В настоящее время достаточно хорошо изучены множественные транскрипторные факторы, принимающие участие в формировании и развитии гипофиза.

Случаи дисгенезии данного органа могут быть вызваны специфическими генными мутациями. Активные на ранних этапах органогенеза факторы вызывают развитие тяжелых аномалий, тогда как мутации более поздних транскрипторных факторов приводят к нарушению нормальной дифференцировки клеток органа и лишают его способности синтезировать гормоны, при этом сам гипофиз может иметь нормальные размеры.

На сегодняшний день известны следующие типы молекулярных аномалий, приводящие к развитию наследственных форм врожденного ДГР:

1. Мутации (делеции) генов СТГ (*GH-1*), или рецепторов СТГ-РГ (*GHRHR*), приводят к развитию изолированного дефицита СТГ и подразделяются на три основных типа в зависимости от способа наследования:
   - ДГР 1-го типа наследуется по аутосомно-рецессивному пути. Он, в свою очередь, делится на следующие подгруппы:
     - тип 1А — обусловлен наличием различной длины делеций гена *GH1*. Заболевание характеризуется полным отсутствием продукции эндогенного гормона роста, в результате чего уже внутриутробно развивается иммунологическая устойчивость к лечению экзогенным гормоном роста вследствие продукции антител к СТГ;
     - ДГР типа 1Б развивается при наличии мутаций гена рецептора СТГ–РГ (*GHRHR*) и характеризуется низкой секрецией СТГ, при этом результаты лечения экзогенным гормоном роста положительные;
   - ДГР 2-го типа наследуется по аутосомно-доминантному типу, обусловлен мутациями процесса сплайсинга в 3-м интроне гена *GH1*, в результате чего в основном секретируются неполноценные молекулы СТГ, характеризуется хорошим лечебным эффектом при назначении препаратов гормона роста;
   - ДГР 3-го типа является следствием рецессивного наследования Х-сцепленной мутации, и часто данная форма заболевания сопровождается агаммаглобулинемией, также Х-сцепленным состоянием, ответственным за наличие у таких

детей часто повторяющихся тяжелых инфекций. Эффект от лечения гормоном роста положительный.

2. Мутации генов гипофизарно-специфических транскрипторных факторов, ответственных за транскрипцию гена СТГ и органогенез гипофиза, приводят к множественной гипофизарной недостаточности и (или) развитию морфологических дефектов различных структур головного мозга, в том числе гипофиза:
   - Ген *POUIF-1* кодирует протеин Pit-1 — один из важнейших транскрипторных факторов, необходимых для нормального внутриутробного развития гипофиза. Экспрессируется в ядрах трех основных типов клеток переднего гипофиза (соматотропных, лактотропных и тиреотропных), отвечая за их дифференциацию, пролиферацию и за синтез трех гипофизарных гормонов (СТГ, пролактина и ТТГ). Мутации внутри гена *POUIF-1* (16-я хромосома), могут наследоваться по аутосомно-рецессивному или аутосомно-доминантному типу и приводят к дефициту вышеуказанных гормонов;
   - Ген *PROP-1* кодирует транскрипторный фактор, необходимый для экспрессии протеина Pit-1 в соматотропных, лактотропных и тиреотропных клетках переднего гипофиза, а также для синтеза ЛГ, ФСГ и, в более поздние периоды жизни — АКТГ. Мутации гена *PROP-1* (11-я хромосома), наследуются только по аутосомно-рецессивному типу и относительно часто встречаются у пациентов с множественной гипофизарной недостаточностью, характеризующейся выраженной низкорослостью, тяжелым дефицитом гормона роста и факторов роста, низкими уровнями свободного тироксина (св.T_4) и пролактина; низкими уровнями ЛГ и ФСГ и очень низкими уровнями эстрадиола и тестостерона, но при этом нормальным уровнем кортизола длительное время.
   - Ген *LHX-3* отвечает за экспрессию протеина Lhx-3 на самых ранних этапах органогенеза гипофиза, в момент формирования кармана Ратке. Его действие, так же как и Pit-1, направлено на активацию генов, контролирующих дифференцировку гипофиза. Мутации *LHX-3* приводят к дефициту всех гормонов передней доли гипофиза, кроме АКТГ;
   - *HESX-1* и *P-LIM* — мало изученные транскрипторные факторы, участвующие в формировании множественных структур ЦНС, в том числе и гипофиза, в период эмбриогенеза. Мутации соответствующих генов приводят к множественным морфологическим дефектам ЦНС.

Идиопатический ДГР — наиболее часто встречающаяся этиологическая форма как врожденного, так и приобретенного ДГР. При наличии приобретенной множественной гипофизарной дисфункции, ДГР диагностируется наиболее часто. Гипофиз поражается вследствие перенесенного вирусного энцефалита, бактериального, грибкового или туберкулезного менингита, паразитарных инфекций, инфильтративных болезней (гистиоцитоз Х, саркоидоз, токсоплазмоз), когда происходит инфильтрация гипофизарной ножки, заднего гипофиза или гипоталамуса. Деструкция гипофиза может наступить вследствие гематологической диссеминации инфекционного агента при сфеноидальном синусите или тромбофлебите кавернозного синуса.

Гипофизит может иметь также неспецифическую (аутоиммунную) природу, особенно у женщин во время беременности или в первые годы после родов. В редких случаях лимфоцитарный гипофизит был описан у мужчин и детей. Аутоиммунное поражение гипофиза может иметь место в контексте полигландулярного аутоиммунного синдрома.

Сосудистые инсульты, как и черепно-мозговые травмы, особенно с переломом основания черепа, могут стать причиной приобретенного ДГР, повреждая гипофизарную ножку. При этом ДГР часто сопровождается несахарным диабетом.

Из всех идентифицированных причин приобретенного гипопитуитаризма наиболее часты опухоли гипоталамо-гипофизарной области и других отделов головного мозга: краниофарингиома, медуллобластома, гамартома, нейрофиброма, герминома, хромофобная аденома гипофиза, глиома хиазмы, супраселлярные арахноидальные кисты.

Во-первых, опухоли, расположенные интраселлярно, супраселлярно или в шишковидной железе, могут физически сдавливать и разрушать клетки гипофиза или секретировать гормоны, которые нарушают нормальную функцию железы. Во-вторых, приобретенный ДГР может развиваться после нейрохирургических вмешательств по поводу внутричерепных новообразований, приводящих к повреждению самого гипофиза, гипоталамуса или гипофизарной ножки. В-третьих, облучение области головы и химиотерапия могут также вызвать нарушение гипофизарной и гипоталамической функций.

Краниофарингиома — наиболее часто встречающаяся опухоль, вызывающая гипопитуитаризм в детском возрасте. Краниофарингиома, доброкачественная опухоль, происходящая из остатков кармана Ратке, встречается в любом возрастном периоде, особенно часто в возрасте 5—10 лет и в несколько меньшей степени — между 50 и 60 годами жизни. Большинство краниофарингиом имеют супраселлярный рост,

клинические проявления опухоли связаны напрямую с ее локализацией: компрессия хиазмы зрительных нервов приводит к развитию временной гемианопсии, рост внутрь третьего желудочка вызывает гидроцефалию с сильнейшими головными болями и рвотой, разрушение гипоталамуса и гипофиза вызывает гормональную дисфункцию, включая внезапный ДГР и полное прекращение линейного роста ребенка. Большинство краниофарингиом имеют в своем составе кисты, и многие содержат кальцификаты, что хорошо заметно при проведении компьютерной томографии. Другими наиболее часто встречающимися опухолями у детей, вызывающими гипопитуитаризм, являются медуллобластома и глиома. Последняя — в 20–40% случаев сочетается с нейрофиброматозом. Аденома гипофиза — редкое состояние у детей.

Патогенез. Гормон роста (соматотропин) — главный медиатор соматического роста в детском возрасте. Синтез и высвобождение гормона роста осуществляется соматотропными клетками, которые составляют почти половину всех клеток передней доли гипофиза.

Передняя доля гипофиза напрямую связана с гипоталамусом, в нейронах которого секретируются соматостатин и соматолиберин, или иначе, СТГ-рилизинг-гормон (СТГ-РГ), контролирующие пульсаторную секрецию гормона роста. СТГ-РГ под воздействием норэпинефрина и серотонина оказывает стимулирующий эффект на синтез и секрецию гормона роста. Соматостатин же, наоборот, ингибирует секрецию СТГ, но не синтез, непосредственно на уровне соматотропных клеток, либо опосредованно через супрессию выделения СТГ-РГ.

С другой стороны, как СТГ-РГ, так и сам СТГ оказывают стимулирующее воздействие на секрецию соматостатина, тем самым прекращая секрецию гормона роста. Пульсаторная секреция гормона роста наблюдается лишь во время глубокого сна, преимущественно ночью. Максимальная амплитуда секреторных пиков достигается в период полового развития, вследствие эффекта эстрогенов, причем как у девочек, так и у мальчиков.

Ростостимулирующий эффект СТГ почти на все органы и системы в организме человека опосредуется инсулиноподобными факторами роста (ИФР), в основном ИФР-1, гормонами, которые секретируются под контролем СТГ, взаимодействуя с рецепторами (СТГ-Р), расположенными преимущественно в печени, но также и в других органах и тканях организма (хрящевой ткани, почках, легких, надпочечниках, половых железах).

Известно, что ИФР могут продуцироваться также и автономно, т.е. независимо от секреции СТГ, что объясняет наличие незначительного линейного роста у ребенка с полным дефицитом гормона роста.

В свою очередь, соматотропный гормон может оказывать прямой ростовой эффект на клетки-мишени независимо от ИФР.

После рождения ребенка количество СТГ-Р прогрессивно увеличивается, достигая максимума в пубертате и во время беременности. Выделены два вида ИФР: ИФР-I и ИФР-II. Свое название они получили из-за схожести аминокислотного состава их молекул с молекулой проинсулина. ИФР играют основную роль в росте органов и тканей плода в период внутриутробного развития (рост плода мало зависит от СТГ). Причем в эмбриональном периоде основным является ИФР-II. На более поздних этапах внутриутробной жизни и сразу после рождения ребенка основным фактором, регулирующим рост, становится ИФР-I, независимо от соматотропного гормона, активно стимулирующего рост ребенка лишь после первого года жизни.

Под воздействием гормона роста в гепатоцитах активизируется продукция не только ИФР-I, но и так называемой кислотно-лабильной субъединицы (КЛС), а также белков, связывающих ИФР (ИФР-СБ). Существует шесть различных видов ИФР-СБ, каждый из которых выполняет определенную функцию. Наиболее значимый в осуществлении функции роста — ИФР-СБ-3.

ИФР-I, КЛС и ИФР-СБ-3 циркулируют в крови в виде единого комплекса с молекулярной массой 150 кДа. Считается, что наличие в крови данного комплекса продлевает период полужизни циркулирующего ИФР-I и контролирует его высвобождение по мере необходимости в ткани-мишени, на поверхности которых он связывается со специфическими рецепторами, по структуре аналогичными инсулиновым. Связь с рецепторами и обеспечивает непосредственный ростовой эффект ИФР-I.

В последние годы идентифицирован и клонирован новый СТГ-рилизинг фактор, так называемый грелин, гормон. Грелин — гормон, синтезируемый преимущественно X (А-подобными) эндокринными клетками желудка, которые сходны по своей структуре с панкреатическими А-клетками. Рецепторы к грелину были обнаружены в гипофизе, гипоталамусе и других центрах головного мозга.

В результате врожденного или приобретенного дефицита СТГ, либо СТГ-РГ происходит снижение секреции ИФР-I и его связывающего белка ИФР-СБ-3, что ведет к задержке линейного роста скелета и других органов и тканей организма ребенка и приводит к выраженной низкорослости. Патогенез других клинических симптомов, наблюдающихся при ДГР, связан с хорошо известными метаболическими эффектами СТГ (анаболическим, глюкозосохраняющим, липолитическим).

Клиническая картина. Не существует единого клинического признака, однозначно определяющего диагноз ДГР. У ребенка с данной

патологией имеется чаще всего ряд нарушений, включающих значительную задержку роста по отношению к возрасту (оценка должна производиться с помощью кривой роста, или соматограммы), низкие темпы роста (скорость роста в см/год) и выраженное или умеренное отставание костного возраста ребенка от хронологического. Выраженность данных клинических симптомов зависит от выраженности и длительности ДГР.

Несмотря на существование множественных этиологических факторов, у всех детей ДГР имеет три постоянных клинических признака: нарушение линейного роста, сопровождающееся задержкой костного возраста и избыточным развитием подкожно-жировой клетчатки. Пациенты с подобной клинической картиной должны быть обязательно обследованы на ДГР. Маленький рост вовсе не подтверждает наличие ДГР, однако дает основание его заподозрить. С другой стороны, нормальная скорость роста (более 5 см/год), сочетающаяся с низкорослостью, исключает возможность ДГР.

ДГР может встречаться в любом возрасте и иметь различную степень тяжести. В неонатальном периоде основной клинический признак — это выраженная гипогликемия, которая может быть как при изолированной форме ДГР, так и при множественной гипофизарной недостаточности. Сочетание пролонгированной желтухи, симптомов гипотиреоза, а у мальчиков и микропении (длина пениса менее 2 см), значительно повышает риск наличия у ребенка ДГР.

При идиопатической форме ДГР рост и вес новорожденного чаще всего в пределах допустимой нормы для гестационного возраста. В случае тяжелых наследственных форм ДГР они могут быть значительно снижены. Такие дети, как правило, имеют типичный внешний вид: нормальных размеров окружность головы с недоразвитием костей лицевого черепа, наличием лобных бугров и впавшей переносицей; нормальные пропорции тела; избыток массы тела по отношению к росту, часто с видимым отложением подкожного жира. Если дефицит гормона роста не распознан в периоде новорожденности, высока вероятность летального исхода, особенно при наследственных формах, передающихся по аутосомно-рецессивному типу наследования, отличающихся тяжелым течением заболевания.

В раннем детстве (до 2 лет) отставание в росте не так заметно, как в более старшем возрасте, однако оно присутствует в незначительной степени. Это объясняется тем, что СТГ не является основным регулятором роста у маленьких детей, ИФР-I и питание ребенка влияют на рост в этом возрасте в большей степени. Рост заметно замедляется, начиная с 2–3 лет жизни, что часто сопровождается наличием мно-

жественных челюстнолицевых аномалий, характерных для патологии срединной линии ЦНС (расщелина верхней губы, расщелина твердого неба и др.). Может иметь место нарушение зрения в случае септооптической дисплазии, сопровождающей ДГР. Нервно-психическое развитие ребенка не страдает.

В старшем детстве (4—10 лет) основные клинические симптомы — это выраженная низкорослость (< −2,0 стандартных отклонений), замедление скорости роста более чем на 1 стандартное отклонение (менее 4 см/год) и задержка костного возраста. Характерные симптомы — ожирение, снижение мышечной массы, наличие лобных бугров и впавшей переносицы, позднее закрытие родничков, тонкие и ломкие волосы на голове, высокий «писклявый» голос, плохой аппетит и снижение жизненного тонуса.

В пубертате кардинальным симптомом ДГР служит отсутствие ростового скачка (пика роста) по достижении 3-й стадии полового развития (по Таннеру), что считается прямым показанием для проведения провокационных тестов.

При приобретенных формах ДГР клиническая картина может быть нехарактерной. Может не быть ни задержки костного созревания, ни выраженного замедления роста. В данном случае наличие соответствующего анамнеза может помочь в постановке диагноза.

Диагностика. Алгоритм диагностики ДГР представлен на рис.14.1. Диагностический поиск у ребенка с отставанием в росте и подозрением на ДГР должен включать:

1. Тщательный сбор анамнеза:
   - рост, вес при рождении, с учетом сроков гестации;
   - момент родов (позиция плода — ягодичное предлежание часто сочетается с дефицитом СТГ и множественными синдромальными расстройствами);
   - рост родителей;
   - наличие семейного анамнеза (начало пубертата у матери и отца);
   - оценка питания (сравнение соответствия стандартных отклонений роста и веса по соматограмме);
   - перенесенные болезни и операции; прием медикаментов, включая ингаляционные и фитотерапию;
   - наличие неврологической симптоматики (головные боли, нарушение зрения);
   - наличие гастроинтестинальной, легочной, сердечной или урогенитальной патологии;
   - психосоциальная ситуация в семье.

Признаки патологического роста

1. Необъяснимая выраженная низкорослость (рост < –3 SDS)
2. Умеренная низкорослость (рост от –2 SDS до – 3 SDS) наряду с задержкой скорости роста (< –0,5 SDS)
3. Выраженная задержка скорости роста (< –1 SDS)
4. Наличие предрасполагающего состояния (опухоль, облучение и др.) наряду с задержкой скорости роста (< –0,5 SDS)

НОРМА

Дефицит СТГ исключается

ИФР-1, ИПФ-СБ-3

СНИЖЕНЫ

Дефицит СТГ подтверждается:
1. Гипоталамическая дисфункция
2. Гипофизарный нанизм
3. Резистентность к СТГ

Повторить ИФР-1, ИПФ-СБ-3

если норма, но имеет место снижение скорости роста

Искать альтернативное объяснение

Провокационные тесты (минимум 2)

Базальный СТГ и пик СТГ очень высокие

Резистентность к СТГ

ИФР-1 генеративный тест

Пик СТГ 10–40 нг/мл — норма расценивается как «функциональный» дефицит СТГ

1. Нейросекреторная дисфункция
2. Частичная резистентность к СТГ

Пик СТГ < 10 нг/мл

Дефект на гипоталамо-гипофизарном уровне

МРТ гипоталамо-гипофизарной области

Рис. 14.1. Алгоритм диагностики дефицита гормона роста

2. Физическое обследование (осмотр больного):
   - тщательное измерение роста с определением скорости роста (минимум за последние 3 месяца, но лучше за последние 12 месяцев). Рост ребенка принято считать патологически низким при его отклонении от медианы (средней линии) более чем на 2 сигмы, а предположить ДГР — при отклонении более чем на 2,5 сигмы. Кроме того, снижение скорости роста за последние 12 месяцев более чем на 0,25 сигмы увеличивает риск наличия ДГР;
   - измерение веса, окружности головы, подсчет индекса массы тела, если есть избыток веса, распределение подкожно-жировой клетчатки;
   - подсчет среднегенетического роста ребенка (рост матери (см) + рост отца (см))/2 + 6,5 см (для мальчика); (рост матери (см) + рост отца (см))/2 – 6,5 см (для девочки);
   - сравнение роста ребенка с генетическим ростом (отклонение роста ребенка от среднегенетического более чем на 1,5 сигмы принято считать патологическим);
   - определение стадии пубертата по Таннеру (измерение размеров яичек и полового члена обязательно!);
   - наличие дисморфических стигм;
   - обследование сердца, легких, живота для исключения органической патологии;
   - неврологическое обследование и исследование глазного дна, определение полей зрения (гипотония и задержка умственного развития — симптомы дисморфических синдромов);
   - кожные проявления; пальпация щитовидной железы.
3. Лабораторные и радиологические методы исследования:
   - определение уровня СТГ в сыворотке крови (случайные однократные определения уровня СТГ не позволяют выявить дефицит этого гормона, так как он секретируется с суточной периодичностью, преимущественно (75%) во время сна, особенно в ночные часы);
   - проведение провокационных тестов, основанных на способности различных фармакологических препаратов стимулировать секрецию и выброс СТГ соматотропными клетками гипофиза (с целью отличия нормально низкого базального уровня СТГ от патологического) (табл. 14.1). Содержание СТГ в сыворотке крови более 10 нг/мл хотя бы в одной из двух провокационных проб (обязательный минимум) исключает ДГР. Полный дефицит гормона роста диагностируется в слу-

Таблица 14.1

Стимуляционные пробы для оценки секреции СТГ

Препарат	Механизм действия	Доза, метод введения	Время забора проб крови, мин	Пик выброса СТГ, мин	Побочные эффекты, меры предосторожности
Инсулин (только в стационаре)	В состоянии гипогликемии активизируются гипоталамические нейроны, стимулирующие секрецию соматолиберина и СТГ	Инсулин короткого действия 0,1–0,05 ЕД/кг в/в струйно в 1 мл 0,9% NaCl, если вес ребенка < 15 кг — 0,075 ЕД/кг	–30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 + контроль гликемии	30–60	Тяжелая гипогликемия — в конце исследования ввести 20 мл 30% глюкозы в/в
Аргинин с инсулином	Аргинин подавляет секрецию соматостатина, усиливая эффект инсулина	Аргинина гидрохлорид 10% р-р в/в 0,5 г/кг (не > 25 г), инфузия в течение 30 мин. Затем вводят инсулин 0,1–0,05 ЕД/кг в/в струйно	–30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 + контроль гликемии, АД, ЧСС	30–60	Умеренная гипогликемия, покраснение лица. Иметь 20 мл 30% глюкозы
Клонидин	Нейротрансмиттер, селективный α-адренергический агонист — стимулирует секрецию соматолиберина	0,15 мг/м^2 поверхности тела, внутрь	–30, 0, 30. 60. 90, 120, 150	90–120	Артериальная гипотензия, сонливость

окончание табл. 14.1

Препарат	Механизм действия	Доза, метод введения	Время забора проб крови, мин	Пик выброса СТГ, мин	Побочные эффекты, меры предосторожности
L-DOPA (L-3,4-Dihydroxyphenylalanine)	Нейротрансмиттер, дофаминэргический агонист, стимулирует освобождение соматолиберина	125 мг (вес < 15 кг), 250 мг (вес < 35 кг), 500 мг (вес > 35 кг), внутрь	–30, 0, 45, 60, 90, 120, 150	45–90	Тошнота, рвота, головная боль
Глюкагон	Относительная гипогликемия	100 мкг/м^2 поверхности тела (не более 1 мг), в/м (возможно сочетание с пропранололом, 0,75 мг/кг внутрь за 2 ч до глюкагона)	0, 60, 90, 120, 150, 180 + гликемия	120–180	Тошнота, рвота, поздняя гипогликемия — измерять гликемию, иметь 20 мл 30% глюкозы.
СТГ-РГ	Биосинтетический СТГ-рилизинг-гормон	1 мкг/кг, в/в	–30, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120	30–60	—

чае наличия пика СТГ менее 5 нг/мл хотя бы в одной из двух проб, частичный ДГР — при пике СТГ 5–10 нг/мл также хотя бы в одной из двух проб. Детям без признаков полового развития (стадия 1 по Таннеру), но имеющим костный возраст более 10 лет, непосредственно перед проведением провокационных тестов следует проводить стимуляцию половыми гормонами для того, чтобы избежать недостаточной стимулированной секреции СТГ у детей с возможной задержкой полового развития. Мальчикам вводятся пролонгированные препараты тестостерона 50 мг внутримышечно однократно за 72 ч до проведения теста, девочкам — этинилэстрадиол по 50 мкг внутрь ежедневно в течение 3 дней перед тестом;

- измерение спонтанной ночной секреции СТГ (диагностическое значение имеет наличие пиков СТГ > 10 нг/мл);
- определение уровней ИФР-I и его связывающего белка ИФР-СБ-3 в сыворотке крови — наиболее информативный, легкий в осуществлении, экономичный и наименее опасный для жизни в смысле осложнений метод диагностики ДГР (можно использовать для массовых обследований детского населения) (табл. 14.2, 14.3);
- определение уровней ТТГ и свободного T_4 для исключения сопутствующего гипотиреоза;
- определение уровней АКТГ, кортизола, гонадотропинов, половых гормонов (при необходимости);
- общий развернутый анализ крови (для исключения анемии при воспалительных заболеваниях ЖКТ, хронических заболеваниях почек и др.);
- определение уровней кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, общего белка, креатинина, печеночных проб, электролитов в сыворотке крови;
- определение кариотипа (у девочек);
- определение костного возраста (рентгенограмма левой кисти и запястья);
- боковая рентгенограмма черепа для исключения краниофарингиомы (по показаниям);
- рентгенограмма грудной клетки, тазобедренных суставов, позвоночника и трубчатых костей для исключения костной дисплазии;
- МРТ гипоталамо-гипофизарной области и/или головного мозга для исключения опухоли или морфоструктурных нарушений.

Таблица 14.2

Содержание ИФР-I в сыворотке крови у здоровых людей различного возраста (нг/мл)*

Возраст (годы)	Мужчины		Женщины	
	средняя величина	нормальный диапазон концентраций (± 2 δ)	средняя величина	нормальный диапазон концентраций (± 2 δ)
0–2	66	28–156	66	28–156
2–4	87	40 189	87	40–189
4–6	108	50–233	108	50–233
6–7	124	62–248	124	62–248
7–8	148	78–281	148	78–281
8–9	160	90–284	193	99–376
9–10	176	102–304	205	114–369
10–11	189	117–305	239	134–426
11–12	209	129–339	305	160–581
12–13	243	141–419	377	201–707
13–14	311	179–540	428	256–716
14–15	404	229–713	443	284–691
15–16	433	269–697	442	279–700
16–17	424	267–673	422	270–660
17–18	358	243–527	362	246–533
18–19	347	235–512	341	233–499
19–20	322	220–471	322	220–471
21–25	299	202–433	326	231–453
25–30	198	115–340	198	115–340
30–40	188	109–324	188	109–324
40–50	178	103–310	178	103–310
50–60	169	97–292	169	97–292
60–70	161	91–292	161	91–292
70–80	98	47–207	98	47–207
> 80	85	40–184	85	40–184

* Измерения проведены методом РИА (Blum and Breier, 1994).

Michael B. Ranke (Ed.). Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. — Heidelberg Leipzig: Johann Ambrosius Barth (Edition J & J), 1996.

Таблица 14.3

Содержание ИФР-связывающего белка типа 3 (ИФР-СБ-3) в сыворотке крови у здоровых людей различного возраста (мг/мл)*

Возраст	Мужчины		Женщины	
	средняя величина	нормальный диапазон концентраций (± 2 δ)	средняя величина	нормальный диапазон концентраций (± 2 δ)
Новорожденные	0,77	0,42–1,41	0,77	0,42–1,41
1–4 недели	1,29	0,77–2,16	1,29	0,77–2,16
1–3 месяца	1,48	0,87–2,52	1,48	0,87–2,52
3–6 месяцев	1,61	0,98–2,65	1,61	0,98–2,65
6–12 месяцев	1,72	1,07–2,76	1,72	1,07–2,76
1–3 года	2,05	1,41–2,98	2,05	1,41–2,98
3–5 лет	2,25	1,52–3,33	2,25	1,52–3,33
5–7 лет	2,44	1,66–3,59	2,44	1,66–3,59
7–9 лет	2,50	1,73–3,61	2,72	1,88–3,94
9–11 лет	2,81	1,99–3,97	3,13	2,20–4,45
11–13 лет	3,18	2,19–4,62	3,38	2,24–5,10
13–15 лет	3,42	2,24–5,22	3,56	2,39–5,30
15–17 лет	3,44	2,36–5,01	3,31	2,26–4,85
17–20 лет	3,33	2,24–4,95	3,33	2,24–4,95
20–30 лет	3,29	2,20–4,92	3,29	2,20–4,92
30–40 лет	3,18	2,08–4,86	3,18	2,08–4,86
40–50 лет	3,08	2,01–4,72	3,08	2,01–4,72
50–60 лет	3,02	1,96–4,65	3,02	1,96–4,65
60–70 лет	2,98	1,90–4,67	2,98	1,90–4,67

* Измерения проведены методом РИА (Blum et al., 1990).

Michael B. Ranke (ed.). Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents.— Heidelberg Leipzig: Johann Ambrosius Barth (Edition J & J), 1996.

Дифференциальная диагностика ДГР проводится с заболеваниями и состояниями, которые сопровождаются низкорослостью.

Синдром резистентности к действию СТГ (карликовость Ларона). Заболевание встречается редко, обусловлено дефектами (мутациями или делециями) гена рецептора СТГ (аутосомно-рецессивный тип на-

следования), поэтому даже при повышенном уровне СТГ его действие на клетки-мишени резко ослаблено. Классическая (полная) форма этого синдрома встречается исключительно редко, преобладают частичные формы.

Общие признаки с ДГР: клиническая картина не отличается от таковой при изолированном ДГР. Характерны выраженная низкорослость (определяется масштабом генетического дефекта), значительное отставание костного возраста от хронологического (более чем на 4 года), типичный внешний вид больного (см. ранее), нормальное умственное развитие, нормальный пубертат.

Отличия: нормальный или повышенный базальный СТГ и гиперэргическая реакция (значительное повышение СТГ на стимуляционные пробы (> 40 нг/мл), значительное снижение ИФР-I и его связывающего белка ИФР-СБ-3 в сыворотке крови. Для дифференциальной диагностики этих двух заболеваний используется тест, стимулирующий ИФР-I: вводится рекомбинантный гормон роста по 0,1 ЕД/кг/сут подкожно в течение 4 дней, определяются ИФР-I и ИФР-СБ-3 до и после окончания пробы. При синдроме Ларона, в отличие от ДГР, нет повышения уровней ИФР-I и ИФР-СБ-3 на фоне стимуляции.

Идиопатическая низкорослость. Конституциональная задержка роста и пубертата — это вариант нормы, встречается чаще у мальчиков. Состояние обусловлено запаздыванием активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, характеризуется общей задержкой развития всего организма.

Общие признаки с ДГР: низкорослость, пропорциональное телосложение, нормальный рост и вес при рождении, отставание в росте начинается в период раннего детства (в 1–2 года), фактический рост ребенка ниже среднепарентального роста, задержка костного возраста, нормальное нервно-психическое развитие.

Отличия: умеренная низкорослость (в пределах 2 сигм ниже медианы); кривая роста параллельна медиане (по ростовой кривой); скорость роста снижается только в позднем детстве (препубертате) и незначительно (меньше чем на 1 сигму), однако не бывает менее 5 см в год; костный возраст отстает от хронологического не более чем на 2–2,5 года; отсутствие типичного внешнего вида больного ДГР; наличие задержки пубертата (часто имеются случаи задержки пубертата в семье, как правило, у родителя одного пола с ребенком); провокационные тесты в норме (СТГ > 10 нг/мл); уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы.

Семейная низкорослость. Общие признаки с ДГР: низкорослость, пропорциональное телосложение, нормальный рост и вес при рожде-

нии, нормальное нервно-психическое развитие, нет задержки полового развития.

Отличия: умеренное отставание в росте (2–3 сигмальных отклонений ниже медианы); нормальная скорость роста; фактический рост ребенка находится в пределах, соответствующих среднепарантальному росту; в анамнезе имеется низкорослость у родственников; костный возраст соответствует хронологическому; отсутствие типичного внешнего вида больного ДГР. Провокационные тесты в норме (СТГ > 10 нг/мл); уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы.

Первичная низкорослость. Синдромальный нанизм.
Клинические синдромы, связанные с хромосомными нарушениями

Синдром Шерешевского—Тернера. Генетический синдром, развивается вследствие отсутствия одной из Х-хромосом (кариотип 45,Х); кроме того, различные нарушения строения Х-хромосомы, включая мозаицизм, могут привести к развитию специфического для данного синдрома фенотипа. В последние годы было установлено, что причиной выраженной низкорослости при синдроме Шерешевского—Тернера служит гаплонедостаточность *SHOX* (Short stature Homeobox) гена, также называемого *PHOG* (*Pseudoautosomal homeobox-containing osteogenic gene*) гена, который находится в псевдоаутосомальном регионе Х-хромосомы.

Общие признаки с ДГР: выраженная низкорослость, замедление скорости роста, отставание костного возраста от хронологического, нормальный рост и вес при рождении, нормальное нервно-психическое развитие.

Отличия: множественные стигмы эмбриогенеза (короткая шея с крыловидными складками, низкая линия роста волос на шее, микрогнатия, низко расположенные уши, бочкообразная грудная клетка, широко расставленные соски, готическое небо, птоз, множественные пигментные невусы на коже); множественные пороки развития скелета и внутренних органов (вальгусная девиация локтевых суставов, непропорционально маленькие ноги, Х-образное искривление ног, пороки аорты и клапанов левого сердца, пороки мочевыводящей системы и др.); в периоде новорожденности — лимфатический отек стоп и кистей; значительно повышенные уровни ЛГ и ФСГ в первые 4 года жизни и после 10 лет (с наступлением пубертатного периода); дисгенезия гонад, отсутствие спонтанного пубертата или его задержка (у 10%), инфертильность; провокационные тесты с СТГ в норме (СТГ > 10 нг/мл), уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови в пределах воз-

растной нормы. Хотя девочки с синдромом Шерешевского—Тернера не имеют дефицита гормона роста, их скелетная дисплазия отвечает на лечение гормоном роста с достоверным улучшением окончательного роста.

Клинические синдромы, не связанные с хромосомными нарушениями

Синдром Нунан. Заболевание спорадическое, но возможен аутосомно-доминантный тип наследования. По клинической картине очень близок к синдрому Шерешевского—Тернера, но с нормальным мужским или женским кариотипом, т.е. может встречаться у обоих полов. Конечный рост —162 см у мальчиков, 152 см у девочек.

Общие признаки с ДГР: выраженная низкорослость, замедление скорости роста, отставание костного возраста от хронологического, нормальный рост и вес при рождении, нормальные гениталии и половое развитие у девочек, фертильность сохранена у обоих полов.

Отличия: наличие множественных стигм эмбриогенеза (см. синдром Шерешевского—Тернера) и внутренних органов (пороки правых отделов сердца, миокардиопатия), крипторхизм и задержка пубертата у мальчиков, задержка умственного развития (у 50%), частое сочетание с нейрофиброматозом (наличие пятен цвета «кофе с молоком» на коже). Провокационные тесты с СТГ в норме (СТГ > 10 нг/мл), уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы.

Синдром Прадера—Вилли. Заболевание обусловлено делецией 15-й хромосомы (15q11-13), наследуемой от отца, передается по аутосомно-доминантному типу наследования (делеция 15-й хромосомы (15q11-13), наследуемой от матери, приводит к развитию синдрома Ангельман, фенотип которого абсолютно отличается от фенотипа синдрома Прадера—Вилли). На первом месте в диагностике синдрома — характерные клинические проявления: неонатальная гипотония, сниженный аппетит и гипотрофия в раннем детстве, сменяющиеся позже неукротимым аппетитом, центральным ожирением и выраженной умственной отсталостью. Гиперфагия в сочетании с гипогонадотропным гипогонадизмом, низкорослостью и нестабильностью температуры тела в раннем возрасте указывают на первичный гипоталамический дефект.

Общие признаки с ДГР: выраженная низкорослость, избыточный вес или ожирение с раннего детства, замедление скорости роста, отставание костного возраста от хронологического, провокационные тесты с СТГ могут быть снижены (СТГ 5—10 нг/мл), уровень ИФР-I значительно снижен.

Отличия: маленький рост и вес при рождении при нормальных сроках гестации; мышечная гипотония с рождения; физическое

бездействие, наличие специфических стигм эмбриогенеза (миндалевидный разрез глаз, высокий лоб, косоглазие); непропорционально маленькие стопы и кисти, вторичный гипогонадизм; неуправляемое поведение в отношении приемов пищи, умственная отсталость, задержка речи; часто сопутствует сахарный диабет (обычно 2-го типа); уровень ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы.

Синдром Рассела—Сильвера. Врожденное заболевание, генетическая модель наследования неизвестна. Конечный рост ребенка — 155 см.

Общие признаки с ДГР: выраженная низкорослость, замедление скорости роста, значительная задержка костного возраста, тонкие и ломкие волосы на голове.

Отличия: маленький рост и вес при рождении при нормальных сроках гестации; наличие стигм эмбриогенеза (маленькое треугольное лицо («птичье»), узкие губы с опущенными углами, умеренно голубые склеры); нарушение формирования скелета в раннем детском возрасте (асимметрия); укорочение и искривление V пальца кисти; врожденный вывих бедра; пятна цвета «кофе с молоком» на коже; почечные аномалии; преждевременное половое развитие — у 30%; может быть задержка умственного развития; провокационные тесты с СТГ в норме (СТГ > 10 нг/мл), уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы.

Синдром прогерии (Хатчинсона—Гилфорда) — очень редкое заболевание (1:8 млн новорожденных), генетическая модель наследования неизвестна: либо спорадическая доминантная мутация, либо аутосомно-рецессивный тип наследования.

Общие признаки с ДГР: выраженная низкорослость, замедление скорости роста, значительная задержка костного возраста, маленький лицевой и большой мозговой череп, тонкий и высокий голос, интеллект не нарушен.

Отличия: значительное отставание роста и веса с первых месяцев жизни; черты преждевременного старения, начиная с 2–3-летнего возраста; отсутствие подкожно-жирового слоя, атрофия потовых и сальных желез, склеродермоподобные изменения кожи; тотальная алопеция; тонкий клювовидный нос; дистрофия ногтей; пубертата нет; ранний распространенный атеросклероз коронарных, церебральных, мезентериальных сосудов, аорты; продолжительность жизни — 12–13 лет (основные причины летальности — острый инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, инсульт); провокационные тесты с СТГ в норме (СТГ > 10 нг/мл), уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы.

Внутриутробная задержка развития (ВУЗР)

Дети, рожденные в срок (38—40 недель), но с маленьким ростом и (или) весом относительно срока гестации.

Факторы, способствующие ВУЗР: аномалии питания матери, заболевания и токсические воздействия на ее организм во время беременности, генетические пороки у плода либо материнские пороки: васкулярные, строения матки и др., гормональный и генетический фон матери.

Около 80% детей с ВУЗР достигают нормальных центилей по росту и весу в течение первых 2 лет жизни. Однако 10% остаются низкорослыми в возрасте 2 лет (рост ниже медианы более чем на 2 сигмы), к 4 годам они догоняют своих сверстников по росту и весу. Примерно 5% процентов, тем не менее остаются впоследствии очень маленького роста (менее чем минус 3 сигмы), что требует дифференциальной диагностики с ДГР.

Общие признаки с ДГР: низкорослость, фактический рост ребенка ниже среднеparентального роста, замедление скорости роста, задержка костного возраста, интеллект не нарушен, уровень ИФР-I в крови снижен. Отличия: маленький рост и вес при рождении, отставание в росте с первых месяцев жизни; умеренная низкорослость (2—3 сигмальных отклонения ниже медианы), замедление скорости роста выражено незначительно (меньше чем на 1 сигму), умеренная задержка костного возраста (на 2 -3 года), нет типичного внешнего вида больного ДГР; провокационные тесты с СТГ в норме (СТГ > 10 нг/мл), уровень ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы.

Скелетные дисплазии

Ахондроплазия (хондродистрофия, диафизарная аплазия, болезнь Парро—Мари). Врожденное заболевание, обусловленное мутацией гена *FGF-R3* (рецептор 3-го фактора, стимулирующего пролиферацию ростового хряща). При этом заболевании поражаются только кости, развивающиеся из хондробластической системы (конечности, основание черепа), рост же костей соединительнотканного происхождения (ребра, позвоночник, кости лицевого и мозгового черепа) не страдают. 80% — спорадические случаи, встречается с примерной частотой 1:15 тыс. В 20% случаев имеет место аутосомно-доминантный тип наследования. Конечный рост около 120 см. Общие признаки с ДГР: выраженная низкорослость, непропорционально большая голова, нависающий лоб, «седловидный» нос, задержка костного возраста и скорости роста, интеллект сохранен, половое развитие в норме, провокационные тесты с СТГ, уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови снижены.

Отличия: имеют место внутриутробная задержка роста, отставание в росте с рождения, нарушение пропорций тела (туловище нормальной длины, укорочение конечностей (плечи, бедра, кисть), рост сидя в норме, деформация конечностей, размеры таза уменьшены, выражен люмбальный лордоз, пальцы укорочены, утолщены.

Гипохондроплазия. Патогенез аналогичен таковому при ахондроплазии, однако мутация расположена не в трансмембранной области, а в проксимальной тирозин-киназовой области одного и того же FGF-R3-рецептора. Клиническая картина сглажена, поэтому заболевание трудно диагностируется в раннем возрасте. Конечный рост — 130–150 см для девочек, 145–165 см для мальчиков.

Общие признаки с ДГР: нормальный рост и вес при рождении, отставание в росте с 3–4 лет, задержка костного возраста и скорости роста, интеллект сохранен, половое развитие в норме.

Отличия: низкорослость чаще проявляется в пубертате (нет пика роста), диспропорциональное телосложение за счет некоторого укорочения верхних и нижних конечностей, лицо нормальное, грудная клетка широкая, нередко выражен поясничный лордоз, провокационные тесты с СТГ в норме (СТГ > 10 нг/мл), уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы.

Вторичная низкорослость

Эндокринные заболевания. Гипотиреоз. Не леченный врожденный (редко встречающийся после внедрения программы повсеместного неонатального скрининга — в Республике Беларусь с 1990 г.) или приобретенный гипотиреоз способствует задержке роста, подобно таковой при дефиците СТГ. Гормоны щитовидной железы имеют огромное значение для нормального роста. С одной стороны, они стимулируют экспрессию гена СТГ, с другой стороны, стимулируют экспрессию ИФР-I в хондроцитах, напрямую вызывая эндохондриальную оссификацию.

Общие признаки с ДГР: выраженная низкорослость, пропорциональное телосложение, нормальные рост и вес при рождении, выраженное отставание костного возраста, ожирение, поздний рост зубов, позднее закрытие родничков.

Отличия: отставание в росте начинается с первых месяцев жизни, характерные для гипотиреоза клинические признаки (одутловатость лица, плотные отеки подкожной клетчатки, брадикардия, запоры и др.), задержка нервно-психического развития, преждевременное половое развитие (при длительно не леченном врожденном гипотиреозе), задержка пубертата, если гипотиреоз проявляется в этом возрастном

периоде. Провокационные тесты с СТГ в норме (СТГ > 10 нг/мл), уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы. Уровни свободных T_3 и T_4 в крови снижены, содержание ТТГ повышено. Исключение гипотиреоза — очень важный момент в диагностике ДГР.

Во-первых, частота первичного гипотиреоза намного выше ДГР, таким образом, многие дети с низкорослостью успешно растут на фоне заместительной терапии L-тироксином; во-вторых, многие дети с ДГР параллельно имеют другие гипоталамо-гипофизарные недостаточности, включая дефицит тиреотропного гормона (ТТГ) или тиролиберина (ТТГ-РГ). Если ребенок с вторичным или третичным гипотиреозом не диагностирован и не получает заместительную терапию тиреоидными гормонами, лечение гормоном роста неэффективно.

Гиперкортицизм (болезнь или синдром Кушинга). Состояние развивается вследствие избытка глюкокортикоидов, обусловленного наличием АКТГ-секретирующей микроаденомы гипофиза (чаще в позднем детстве), избытком кортиколиберина, аденомой надпочечников (чаще в раннем детстве), карциномой надпочечников, двусторонней узловой гиперплазией надпочечников либо эктопической продукцией АКТГ.

Гиперкортицизм — редкая патология в детском возрасте. Чаще всего у детей встречается ятрогенный синдром Кушинга (высокие дозы глюкокортикоидов при лечении различных аутоиммунных заболеваний).

Клиническая картина при синдроме Кушинга и ятрогенном избытке глюкокортикоидов идентична и проявляется наличием «кушингоидного фенотипа», который характеризуется в детском возрасте задержкой линейного роста, сопровождающейся быстрой прибавкой массы тела с преимущественным отложением жира в области лица, шеи, груди и живота, а также на задней поверхности шеи в виде бугорка. Помимо ингибирования синтеза коллагена и стимуляции катаболизма белков, глюкокортикоиды замедляют рост ребенка, ингибируя секрецию СТГ и тем самым усиливая выброс соматостатина и снижая синтез СТГ, а также ингибируя пролиферацию хондроцитов и дифференцировку гипертрофических клеток. Кроме того, избыток глюкокортикоидов способствует уменьшению количества рецепторов к СТГ на уровне гепатоцитов, что приводит к снижению содержания в крови ИФР-I. Исключение составляют редкие случаи активной опухоли надпочечников с преобладанием тестостерона, дающим скачок роста, как в пубертате.

Общие признаки с ДГР: задержка роста, ожирение, пропорциональное телосложение, может быть задержка костного возраста (при длительном процессе), нормальное нервно-психическое развитие, снижение уровня ИФР-I в сыворотке крови.

Отличия: наличие клинических симптомов, характерных для гиперкортицизма: быстрое накопление жира, особенно на животе, лице и шее; багровые стрии на коже (особенно выражены при ятрогенном происхождении гиперкортицизма); наличие экхимозов вследствие повышенной ломкости сосудов; слабость; уменьшение мышечной массы; наличие артериальной гипертензии (редко у детей); остеопороз (у детей клинически не проявляется). В случае андрогенпродуцирующей опухоли надпочечников, как правило, имеют место симптомы гиперандрогенизации: гипертрихоз, акне, увеличение размеров клитора.

Провокационные тесты с СТГ в норме (СТГ > 10 нг/мл), уровень кортизола в крови повышен, АКТГ — повышен либо снижен (в зависимости от этиологии), может также отмечаться повышение уровня тестостерона в сыворотке крови.

Заболевания специфических систем: сердечно-сосудистой (пороки сердца и сосудов, врожденные и ранние кардиты), легочной, печеночной, желудочно-кишечной (болезнь Крона, целиакия, синдром мальабсорбции, кистозный фиброз поджелудочной железы, хронический гастроэнтерит), почечной (хроническая почечная недостаточность; почечные дисплазии; болезнь Фанкони, или конституциональная апластическая анемия; почечно-тубулярный ацидоз; нефрогенный диабет), ЦНС и др.

У детей с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы степень выраженности низкорослости зависит от типа порока, однако основные механизмы задержки роста — это снижение энергетического обмена и хроническая гипоксия, особенно при наличии симптомов легочной гипертензии.

Заболевания почек — вторая большая категория состояний, приводящая к низкорослости. Задержка роста может быть единственным клиническим симптомом нарушения функции почек, например, у детей с почечно-тубулярным ацидозом. Низкорослость при почечной недостаточности обусловлена резистентностью к СТГ и снижению биоактивности ИФР за счет нарушенного почечного клиренса ИФР-СБ.

Общие признаки с ДГР: задержка роста, замедление скорости роста, задержка костного возраста, пропорциональное телосложение, нормальные рост и вес при рождении, нормальное умственное развитие (кроме заболеваний ЦНС), снижение уровня ИФР-I в сыворотке крови.

Отличия: отставание в росте начинается с момента развития клинической картины заболевания, костный возраст отстает от хронологического незначительно, умеренное замедление скорости роста (менее чем на 1 сигму), наличие характерных клинических симптомов хронической патологии.

Провокационные тесты с СТГ в норме (СТГ > 10 нг/мл), часто имеют место признаки анемии в общем анализе крови (при воспалительных заболеваниях ЖКТ, хронических заболеваниях почек и др.), изменения в биохимическом анализе крови.

Психоэмоциональная низкорослость (психосоциальный нанизм). Состояние, обусловленное длительной, тяжелой психоэмоциональной обстановкой, в которой находится ребенок (например, в семье) или вследствие неадекватного либо недостаточного питания.

Общие признаки с ДГР: выраженная низкорослость, задержка костного возраста, скорости роста, нормальные пропорции тела, нормальный рост и вес при рождении, нормальное умственное развитие, ответ СТГ на стимуляционные тесты может быть снижен, так же как и спонтанная ночная секреция СТГ. Отличия: отсутствие типичного внешнего вида больного ДГР, указания на особую психосоциальную ситуацию, нормальные уровни ИФР-1 в сыворотке крови, быстрая нормализация роста при смене психологической обстановки либо при адекватном полноценном питании ребенка.

Лечение ДГР. Основная цель лечения — достижение уровня гормона роста (ГР) в сыворотке крови, максимально приближенного к такому у здоровых детей и подростков, что возможно в случае длительной заместительной терапии. В настоящее время для этого используются рекомбинантные (синтетические) препараты гормона роста человека (рГР). К ним относятся: нордитропин, хуматроп, генотропин, сайзен, зомактон и др.

Абсолютным показанием для назначения рГР служит документально подтвержденный ДГР гипофизарного либо гипоталамического происхождения. Показаниями для лечения рГР могут быть также синдром Шерешевского—Тернера, синдром Нунан, синдром Рассела—Сильвера, синдром Прадера—Вилли, хроническая почечная недостаточность, состояние после трансплантации костного мозга, внутриутробная задержка роста, скелетные дисплазии и др.

Кроме того, в последние годы малые дозы рГР применяют для лечения взрослых с подтвержденным диагнозом ДГР, а также для лечения взрослых пациентов с кахексией, в частности, обусловленной ВИЧ-инфицированием.

Абсолютными противопоказаниями к назначению рГР служат злокачественные новообразования, прогрессирующий рост интракраниальных опухолей, сопутствующий сахарный диабет.

В литературе имеются данные о возможных побочных эффектах лечения гормоном роста, однако они встречаются достаточно редко. Так, доброкачественное повышение внутричерепного давления

было отмечено у 0,07–1,6: 1000 пациентов в год при лечении идиопатического ДГР. Клинические симптомы исчезали немедленно после прекращения лечения, впоследствии лечение рГР возобновлялось, но в меньших дозах.

В литературе описаны случаи появления периферических отеков у взрослых пациентов с врожденным ДГР, продолжающих получать лечение рГР в больших заместительных дозах. Поскольку гормон роста значительно усиливает рост, возможно развитие сколиоза. У некоторых мальчиков на фоне лечения в препубертате может появляться гинекомастия у детей, имеющих невусы на коже, может увеличиваться их количество и размер, однако без злокачественного перерождения.

Поскольку гормон роста — контринсулярный гормон, возможно развитие инсулинорезистентности, однако у большинства детей поддерживается эутликемия за счет компенсаторного увеличения секреции инсулина.

И, наконец, наибольший интерес вызывает факт увеличения риска роста злокачественных новообразований. Тщательные клинические исследования, проведенные в этой области, показывают, что частота возникновения злокачественных опухолей на фоне лечения гормоном роста не отличаются от таковой в общей популяции.

Важно отметить, что у многих детей, получающих лечение рГР, причиной развития ДГР была предшествующая лечению малигнизация. Несколько контролируемых исследований установили повышенный риск развития рака простаты, легких и прямой кишки у лиц с высоким уровнем ИФР-I в сыворотке крови, тогда как высокий уровень в крови ИФР-СБ-3 ассоциировался с низким риском канцерообразования. Таким образом, эти два показателя должны рутинно мониторироваться в процессе лечения рГР, и доза гормона роста должна постоянно титроваться, чтобы не допустить сверхфизиологических уровней ИФР-I в сыворотке крови.

Легкие побочные эффекты (повышение внутричерепного давления, препубертатная гинекомастия, артралгии, отеки) встречаются редко в детском возрасте, и в случае их наличия достаточно на время уменьшить дозу препарата либо временно его отменить.

Длительное лечение ДГР рекомбинантным ГР не приводит к развитию тяжелых побочных эффектов, таких как лейкемия, рост имеющихся опухолей мозга или развитие сахарного диабета.

Лечение гормоном роста должно начинаться как можно раньше, сразу после постановки диагноза и продолжаться до полного закрытия зон роста или до достижения социально-приемлемого роста.

Рекомбинантный ГР должен назначаться подкожно, поскольку это менее болезненно, вводиться ежедневно, 6 или 7 раз в неделю, в дозе 25–50 мкг/кг/сут (0,07–0,1 ЕД/кг/сут или 0,5–0,7 ЕД/кг/нед, что соответствует дозе 0,17–0,25 мг/кг/нед) с помощью одноразового шприца либо шприц-ручки (более удобно) в область плеча, бедра или живота. В целях имитации нормального физиологического профиля секреции СТГ инъекции назначаются вечером в 20.00–22.00 ч.

Диспансерное наблюдение в ходе лечения. Дети, получающие рГР, должны наблюдаться детским эндокринологом каждые 3–6 месяцев с целью определения эффективности лечения и модификации дозы препарата при необходимости. При каждом посещении врача необходимо оценить: скорость роста пациента, прибавку роста в сантиметрах с момента последнего посещения, прибавку веса, переносимость препарата и наличие возможных побочных эффектов. Лечение можно считать эффективным, если в течение первых 2 лет терапии рГР скорость роста ребенка увеличивается в 2–4 раза по сравнению с таковой до начала лечения.

На эффективность лечения влияют возраст начала лечения и тяжесть ДГР.

В случае малой прибавки роста дозу рГР следует увеличить. После 2 лет непрерывного лечения скорость роста следует поддерживать на уровне или немного выше 50-й перцентили (медианы).

В случае отсутствия должного эффекта, несмотря на увеличение дозы препарата, необходимо подумать о возможной неправильной технике введения лекарства, ложно диагностированном ДГР, сочетанном гипотиреозе, недостаточном питании ребенка, наличии антител, инактивирующих рГР, или наличии интеркуррентных заболеваний.

Основным лабораторным показателем эффективности лечения служит уровень ИФР-I в сыворотке крови (определяется 1–2 раза в год), который должен соответствовать возрастной норме (см. табл. 14.2).

Определение костного возраста достаточно проводить 1 раз в год для детей в препубертате, 2 раза в год в периоде полового развития с целью контроля лечения (передозировка рГР) и оценки эффективности лечения (подсчета прогнозируемого роста).

Показанием для прекращения лечения служит достижение ребенком пубертатного костного возраста (у девочек — 13 лет, у мальчиков — 15 лет) и (или) социально значимого роста (у девочек — 160 см, у мальчиков — 170 см).

Через 1–3 месяца после отмены лечения следует провести повторные стимуляционные тесты для оценки секреции СТГ. Кроме того,

необходимо исследовать уровни других гормонов гипофиза (ТТГ, ПРЛ, ЛГ и ФСГ) и уровень ИФР-1. Рекомендуется также определение липидного профиля крови, базального уровня инсулина, а также минеральной плотности костей (остеоденситометрия).

В настоящее время рекомендуется терапия рГР у молодых людей с персистирующим ДГР и после окончания линейного роста для коррекции нарушенных метаболических функций (липидный и углеводный обмен), увеличения мышечной массы, снижения количества подкожного жира. Цель лечения: повышение физических возможностей организма, снижение риска развития ИБС в относительно молодом возрасте и тем самым улучшение медицинской и социальной реабилитации данных пациентов. Если лечение гормоном роста все же было прекращено после полного закрытия зон роста, молодые люди с ДГР должны в последующем постоянно наблюдаться взрослыми эндокринологами.

Гиперсоматотропизм у детей

Состояние, характеризующееся избыточной секрецией СТГ в аденогипофизе и проявляющееся высокорослостью или гигантизмом, когда рост ребенка превышает медиану на 3 сигмальных отклонения (> 97 перцентили) на соматограмме (> 200 см — у мальчиков, > 190 см — у девочек).

У взрослых повышенная продукция СТГ приводит к развитию акромегалии, наиболее часто встречающейся у лиц среднего возраста (40:1 млн жителей). У детей и подростков гиперсоматотропизм встречается редко.

Классификация и этиология. Различают стойкий (постоянный), транзиторный (преходящий) и частичный гигантизм. Наиболее частой причиной стойкого гигантизма у детей и подростков (более чем у 90% всех случаев стойкого гигантизма) является истинный гигантизм, или иначе, гипофизарный, который развивается вследствие повышенной секреции соматотропного гормона СТГ-продуцирующей опухолью гипофиза. Вместе с тем данная патология встречается исключительно редко в детском возрасте, чаще проявляется в периоде пубертата.

Еще реже причиной истинного гигантизма могут быть опухоли гипоталамуса (ганглиоцитома) или периферические (эктопические) опухоли, секретирующие соматолиберин (менее чем в 1% случаев).

Различают также стойкий гигантизм церебрального генеза у детей с выраженной энцефалопатией, сопровождающейся умственной отсталостью.

Гигантизм также может быть одним из проявлений генетического синдрома. Все генетические синдромы сопровождаются макросомией и наличием дисморфических стигм. Кроме того, все они имеют характерные особенности.

Во-первых, высокорослость в основном присутствует с рождения и персистирует в постнатальной жизни. Во-вторых, в процесс вовлечены и рост, и вес ребенка. В-третьих, большинство синдромов, сопровождающихся высокорослостью, сочетаются с различными аномалиями развития органов. В-четвертых, частым симптомом бывает умственная отсталость. И, наконец, некоторые из данных синдромов могут ассоциироваться с неоплазией.

Так, *синдром Сотоса* (также известный как церебральный гигантизм) характеризуется большим ростом и весом при рождении, повышенной скоростью роста в первые 4 года жизни, опережением костного возраста, множественными стигмами в области лица (гипертелоризм, выступающая нижняя челюсть и др.), задержкой умственного развития. Секреция гормона роста и ИФР-I у детей с синдромом Сотоса не нарушены. Большинство случаев спорадические, но документированы семейные формы.

Синдром Вивера по клинической картине очень напоминает синдром Сотоса, отличается характерным низким и хриплым плачем, наличием пороков развития костной ткани, камптодактилией, умеренной мышечной гипертонией. Наблюдается прогрессивная судорожная готовность.

Синдром Маршала—Смита трудно дифференцировать с синдромом Вивера, имеются те же клинические признаки (ускоренный рост и созревание внутриутробно, опережение костного возраста, стигмы), но вместе с тем отмечаются менее выраженная умственная отсталость и персистирующие респираторные нарушения.

Синдром Беквита—Видеманна характеризуется гигантизмом, гемигипертрофией, макроглоссией, грыжей пупочного канатика, заметны впавшие глазные яблоки. Как правило, есть гиперплазия висцеральных органов (особенно почек) и эндокринных желез (особенно панкреатических β-клеток). У 30–50% детей сопровождается самостоятельно регрессирующей (через несколько месяцев) гипогликемией.

Дети с синдромом Беквита—Видеманна предрасположены к развитию эмбриональных внутриабдоминальных опухолей в раннем детстве, так называемой опухоли Вильмса и карциномы надпочечников. Известно, что данный синдром развивается вследствие нарушений 11p15.5 хромосомы.

Синдром липодистрофии Берардинелли характеризуется высокорослостью с первых лет жизни, увеличением размеров стоп и кистей,

избыточным развитием мускулатуры, отсутствием подкожно-жирового слоя, пигментированной кожей, гипертрофией печени и половых органов, преждевременным половым развитием, нарушением толерантности к глюкозе.

Синдром Марфана — заболевание соединительной ткани, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, развивается вследствие единственной мутации в гене фибриллина (*FBN1*) на хромосоме *15q21*. Манифестирует не связанными между собой поражениями различных органов: скелет, глаза, кардиоваскулярная система, кожа, легкие, мышечная ткань. Синдром характеризуется умеренной высокорослостью, кифосколиозом, диспропорциональным ростом туловища и конечностей, длинными, тонкими костями, в результате чего развивается арахнодактилия. Диагностируются клапанные пороки сердца и пороки аорты, есть аномалии развития глаз и ушей.

Очень важна ранняя диагностика синдрома Марфана врачами-педиатрами из-за возможной летальности от нераспознанных кардиоваскулярных заболеваний.

Синдром гомоцистеинурии — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное нарушением обмена метионин-гомоцистеина. При этом заболевании дети имеют «марфаноподобную» клиническую картину; кроме того, могут наблюдаться умственная отсталость, судороги, контрактуры суставов и тенденция к развитию тромбоэмболии. Ранняя постановка диагноза путем определения аминокислотного состава крови и мочи, а также лечение с помощью специфической диеты может предотвратить умственную отсталость.

Высокорослостью проявляется и *синдром Клайнфельтера* (47,XXY и 48,XXXY), встречается у 1:500 лиц мужского пола (полную характеристику синдрома см. в разделе гипогонадизм). Высокорослость у мальчиков с синдромом Клайнфельтера появляется к 5–6 годам жизни, однако у них не развивается гигантизм, и окончательный рост не отличается от здоровых мужчин.

У детей с *синдромом 47,XYY* нормальный рост при рождении, нет врожденных дефектов, у них нормальные гениталии, но повышен уровень тестостерона в плазме. Имеет место некоторое отставание в умственном развитии. Диагноз может быть установлен только по кариотипу.

Транзиторный гигантизм у детей и подростков представляет собой преходящее состояние гиперсоматотропизма вследствие каких-либо патологических причин и продолжающееся до тех пор, пока причина не будет устранена. Наиболее ярким примером транзиторного гигантизма является гиперсоматотропизм у новорожденных детей от матерей с плохо компенсированным сахарным диабетом (макросомия

новорожденных). При рождении крупного ребенка следует в обязательном порядке проверить мать на наличие диабета, в том числе гестационного, даже при отсутствии клинических симптомов болезни и отсутствии семейного анамнеза диабета.

Причина развития макросомии в данном случае — гиперинсулинемия плода, поскольку инсулин во время внутриутробного развития служит одним из факторов роста плода. Транзиторный гиперсоматотропизм может также наблюдаться у детей с гипертиреозом (избыток тиреоидных гормонов), с преждевременным половым развитием (гиперсекреция эстрогенов и андрогенов), при неклассической форме врожденной гиперплазии коры надпочечников (избыток надпочечниковых андрогенов) и при ожирении (избыток инсулина вследствие инсулинорезистентности, присутствующей в большинстве случаев при ожирении у детей). Частичный гигантизм представляет собой гипертрофию одной или нескольких конечностей или какой-либо одной части тела, когда имеет место истинное развитие тканей, костей, мышц, сухожилий и т.д. и при этом не присутствуют ни опухолевая пролиферация, ни какая-либо инфильтрация тканей. Различаются гемигипертрофия туловища (симметричная гипертрофия одной половины туловища) и синдром Клиппеля—Треноне (гипертрофия одной конечности в сочетании с кожным варикозным ангиоматозом).

Отдельно выделяют семейную, или конституциональную, высокорослость. В эту категорию могут быть включены высокорослые дети, имеющие нормальные пропорции тела и достигающие нормального полового созревания. Как правило, в семьях таких детей имеются множественные случаи высокорослости. Дети с конституциональной высокорослостью имеют нормальные рост и вес при рождении, однако к 3 годам жизни их рост находится на верхней границе допустимых норм для данного возраста и пола, в дальнейшем такие дети растут равномерно на протяжении всего периода роста в ростовом коридоре вблизи 95-й перцентили. Семейная высокорослость у здорового ребенка может быть диагностирована только после исключения синдрома Марфана и синдрома гомоцистеинурии. В некоторых случаях конституциональной высокорослости прогнозируемый рост может находиться в пределах допустимых норм, но являться серьезной проблемой для ребенка, особенно, если это девочка, и требовать назначения медикаментозного лечения.

Патогенез истинного гигантизма. Акромегалия, или гипофизарный гигантизм — очень редкое состояние у ребенка. Как правило, причиной его развития являются опухоли, исходящие из аденогипофиза (макро- или микроаденома). Реже встречается гиперплазия соматотропных клеток. Большинство опухолей появляются спорадически и генети-

чески не наследуются. Однако развитие многих опухолей обусловлено генетическими изменениями в какой-то одной клетке гипофиза, что ведет к повышенному клеточному делению и формированию опухоли. Эти генетические изменения, или мутации, приобретаются в течение жизни ребенка.

СТГ-секретирующие опухоли (соматотропиномы) могут быть одним из компонентов множественной эндокринной неоплазии и синдрома Мак-Кьюн—Олбрайта, а также сочетаться с нейрофиброматозом и рассеянным склерозом. Если гиперсекреция гормона роста начинается до закрытия зон роста, рост ребенка прогрессивно увеличивается и в итоге намного превышает генетические потенциалы.

В результате повышенной продукции соматотропина и, как следствие, ИФР-I, а также ИФР-СБ-3 развивается соответствующая клиническая картина гиперсоматотропизма. В случае эктопических опухолей, секретирующих соматолиберин (чаще это опухоли поджелудочной железы, тимуса или бронхов), соматотропные клетки гипофиза гиперплазируются под действием соматолиберина, что затрудняет постановку правильного диагноза.

Наряду с избыточной секрецией СТГ у третьей части больных опухоль продуцирует пролактин в повышенных количествах. Развивающаяся гиперпролактинемия способствует развитию галактореи и нарушению менструального цикла у лиц женского пола, развитию гинекомастии и нарушению потенции у лиц мужского пола. Гиперпролактинемия может развиваться также в результате механического сдавления гипофизарной ножки макроаденомой, вследствие чего прекращается поступление в гипофиз гипоталамического гормона — допамина, в норме — антагониста пролактина.

Наблюдались случаи, когда аденома гипофиза наряду с СТГ секретировала биологически активные ТТГ и АКТГ, что проявлялось клинической картиной гипертиреоза и гиперкортицизма.

Клиническая картина истинного гигантизма развивается относительно быстро: ускоряются темпы роста, ребенок растет быстро, но равномерно. Если гиперсекреция СТГ имеет место после полного закрытия зон роста, развиваются симптомы акромегалии: происходит морфологическая трансформация конечностей, кистей и стоп, увеличиваются надбровные и скуловые дуги, появляется прогнатизм (увеличение нижней челюсти и расстояний между зубами). Постепенно утолщаются все кости черепа, в том числе носа, увеличиваются ушные раковины, губы, язык, черты лица становятся крупными.

Опухоль может сдавливать окружающие структуры мозга (зрительные нервы, кавернозные синусы и др.) и вызывать тем самым сильные

головные боли, ухудшение зрения, изменение полей зрения, офтальмоплегию и диплопию, а также нарушать секрецию других тропных гормонов, что способствует развитию гипопитуитаризма.

Гиперпродукция соматотропного гормона вызывает инсулинорезистентность и нарушение толерантности к глюкозе, что впоследствии может привести к развитию сахарного диабета.

Постановка диагноза основывается на следующем:

1. Сбор анамнеза (наличие случаев высокорослости в семье, начало ускорения роста у пациента);
2. Данные клинического обследования (рост, вес в сигмальных отклонениях, скорость роста, индекс массы тела (для исключения ожирения), стадия пубертата по Таннеру, размеры щитовидной железы пальпаторно, наличие характерных клинических признаков акромегалии или гиперфункции других тропных гормонов, наличие дисморфических стигм, характерных для генетических синдромов, оценка умственного развития).
3. Данные лабораторного исследования (определение уровней базального СТГ, ИФР-I и ИФР-СБ-3 в сыворотке крови, проведение орального теста толерантности к глюкозе, теста с тиролиберином (для оценки супрессорного действия глюкозы и тиролиберина на секрецию СТГ, а также для оценки углеводного обмена), исследование секреции других гормонов аденогипофиза, гормонов щитовидной железы, по показаниям — половые гормоны (эстрадиол, тестостерон), дегидроэпиандростерона сульфат (ДГЭАс), гонадотропины, и, возможно, хорионический гонадотропин, офтальмологическое (глазное дно, острота и поля зрения) и неврологическое исследование).
4. Данные радиологического обследования (КТ и МРТ гипоталамо-гипофизарной области, рентгенография левой кисти (костный возраст), рентгенография легких — по показаниям, УЗИ щитовидной железы — по показаниям, УЗИ внутренних органов — по показаниям).
5. Определение кариотипа и других генетических обследований при подозрении на генетический синдром.

Дифференциальная диагностика должна в первую очередь проводиться между истинным (гипофизарным) гигантизмом и семейной, или конституциональной, высокорослостью, а также с эктопическим гигантизмом. Кроме того, следует дифференцировать истинный гигантизм с синдромальным гигантизмом и транзиторной высокорослостью, обусловленной избытком периферических гормонов.

Семейная, или конституциональная, высокорослость. Состояние обусловлено наследственно-конституциональными факторами, считается вариантом нормы и встречается чаще у лиц мужского пола.

Общие признаки с истинным гигантизмом: высокие темпы роста, пропорциональный рост и телосложение, нормальные рост и вес при рождении, костный возраст соответствует паспортному, нормальное умственное развитие.

Отличия: ускорение роста начинается в период раннего детства (в 1–2 года), кривая роста параллельна медиане (по соматограмме), нет типичных клинических признаков акромегалии.

При лабораторном исследовании у детей с конституциональной высокорослостью уровни базального СТГ, ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови в пределах возрастной нормы, при проведении супрессивного теста секреция СТГ ингибируется в ответ на введение глюкозы или тиролиберина. У детей с гипофизарным гигантизмом уровни базального СТГ, ИФР-I и ИФР-СБ-3 значительно повышены, а при проведении супрессивного теста, секреция СТГ не только не ингибируется в ответ на введение глюкозы или тиролиберина, но даже может парадоксально повышаться.

Очень важно учитывать возраст и стадию полового развития пациента при проведении супрессивных проб, так как в период пубертата имеет место физиологическая гиперсекреция СТГ, которая может не ингибироваться и наводить на ложный диагноз. В этом случае выявить истину можно только с помощью КТ или МРТ головного мозга.

Второй сложный случай — *дифференциальная диагностика между гипофизарным и эктопическим гигантизмом*, когда СТГ секретируется гиперпластическими соматотропными клетками гипофиза, находящимися под стимулирующим влиянием гиперсекреции соматолиберина, источником которой является либо гипоталамус, либо периферическая эндокринная опухоль.

С целью дифференциальной диагностики следует определить уровень соматолиберина в сыворотке крови, а также провести необходимые дополнительные исследования (рентгенография легких, УЗИ внутренних органов). *Синдромальный гигантизм*, как правило, генетически обусловлен, передается по аутосомно-доминантному или аутосомно-рецессивному типу наследования.

Отличия от гипофизарного гигантизма состоят в специфической клинической симптоматике, а также в том, что у детей с синдромальным гигантизмом высокорослость развивается с рождения или с первых лет жизни и сопровождается ускорением костного возраста, уровни СТГ и ИФР-I в крови соответствуют норме. Впоследствии дети имеют средний конечный рост около 175 см из-за раннего закрытия зон роста.

Транзиторная высокорослость. Общий признак с истинным гигантизмом — ускорение темпов роста. Отличия: присутствие характерных клинических и лабораторных признаков тиреотоксикоза, прежде-временного полового развития или преждевременного адренархе, ускорение костного возраста.

Лечение. Эффективные и безопасные способы лечения гигантизма у детей и подростков не разработаны. В случаях конституциональной высокорослости применение высоких доз эстрогенов у девочек и андрогенов у мальчиков в настоящее время ограничено вследствие тяжелых побочных эффектов (тромбоз, гиперлипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, тошнота, умеренное повышение артериального давлении, прибавка веса). С другой стороны, доказано, что подобное лечение уменьшает окончательный рост всего лишь на 3,5—7,3 см ниже прогнозируемого. Если такое лечение все же назначается по психологическим причинам здоровым детям с конституциональной высокорослостью, следует тщательно взвесить преимущества и возможные побочные эффекты, подробно обсудив их с самим пациентом и его семьей.

Дозы эстрогенов (этинилэстрадиол): 0,1—0,5 мг/сут, лечение должно начинаться не ранее наступления хронологического возраста 11,5 лет, или костного возраста 11 лет, или II стадии пубертата (по Таннеру). Дозы андрогенов (пролонгированные производные тестостерона): 500 мг/м^2 в месяц, начало лечения — не ранее 12 лет либо при наличии костного возраста от 11,5 до14 лет. Длительность лечения в обоих случаях в среднем 2 года.

В случаях истинного гигантизма идеальным лечением считается хирургическое трансфеноидальное удаление аденомы. Риск гипофизарной недостаточности при этом отсутствует, риск развития побочных эффектов (несахарный диабет, вытекание спинномозговой жидкости через нос) и летальности минимален.

Существуют также альтернативные методы лечения: радиотерапия и медикаментозное лечение. Радиотерапия не должна применяться в качестве первичного лечения у детей и подростков из-за частого развития пострадиационного пангипопитуитаризма. В качестве медикаментозного лечения используются аналоги допамина (бромокриптин) и аналоги соматостатина (октреотид, сандостатин), быстро нормализующие циркулирующие уровни СТГ; однако они не должны применяться у молодых пациентов в качестве первичного лечения, так как обладают выраженным побочным действием (особенно бромокриптин). Кроме того, аденомы гипофиза в молодом возрасте имеют, как правило, большие размеры и склонность к быстрому росту.

14.2. Болезни щитовидной железы у детей

Гипотиреоз

Гипотиреоз — это состояние, в основе которого лежит гипофункция щитовидной железы, проявляющаяся снижением уровня тиреоидных гормонов (T_3 и T_4), которое вызывает низкий уровень интеллектуального и физического развития ребенка.

Чем раньше возникает гипотиреоз, тем выше риск необратимого повреждения головного мозга, так как тиреоидные гормоны абсолютно необходимы для развития ЦНС как во внутриутробном периоде, так и в первые 3 года жизни ребенка.

Классификация. Различаются гипотиреоз врожденный и приобретенный; первичный, когда дефект определяется на уровне непосредственно самой щитовидной железы, и вторичный, обусловленный гипоталамическими нарушениями (дефицитом тиролиберина — ТТГ-РГ) или патологией аденогипофиза, сопровождающейся, как правило, дефицитом не только ТТГ, но и других тропных гормонов. Периферический гипотиреоз обусловлен периферической резистентностью (нечувствительностью) тканей-мишеней к действию T_3 и T_4. И, наконец, врожденный гипотиреоз (первичный и вторичный) может быть стойким, постоянно протекающим на протяжении всей жизни, либо транзиторным, или преходящим, не требующим длительной заместительной терапии.

Врожденный гипотиреоз (ВГ). Заболевание встречается примерно у 1:4000 родившихся здоровых детей, соотношение девочек и мальчиков 2:1.

Первичный врожденный гипотиреоз. В зависимости от этиологического фактора различаются следующие формы заболевания:

1. Дисгенезия ЩЖ (гипоплазия, аплазия и эктопия ЩЖ) обусловливает 80% случаев первичного врожденного гипотиреоза. Из всех возможных вариантов дисгенезии наиболее часто встречается эктопическое расположение ЩЖ (57%) (чаще в сублингвальной (подъязычной) области, но также в корне языка и других местах).

При эктопическом расположении ЩЖ образуется не из дистального, а из проксимального конца щитовидно-язычного протока, который в норме должен атрофироваться на 8-й неделе внутриутробного развития.

Эктопированная ЩЖ функционирует, но не в состоянии вырабатывать адекватное количество тиреоидных гормонов на протяжении

ней жизни. Такие дети, как правило, не выявляются при неонатальном скрининге, клинические симптомы гипотиреоза появляются позже, в более старшем возрасте. Несколько реже встречаются аплазия и гипоплазия ЩЖ (33%).

2. Дисгормоногенез — при этой аномалии ЩЖ расположена в обычном месте, она нормальных или увеличенных размеров (зоб при рождении), но имеют место нарушения синтеза, секреции или периферического метаболизма тиреоидных гормонов, обусловленные генетическими дефектами. Составляет 10% от всех случаев ВГ.

Первичный врожденный гипотиреоз в 90% случаев бывает спорадическим, а в 10% — наследственным. Считается, что нарушения закладки ЩЖ в период внутриутробного развития связаны с дефектами эмбриогенеза, как и при других врожденных пороках развития. Это может быть вызвано воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды (физические, химические, радиационные), интоксикациями, а также различными инфекционными заболеваниями беременной женщины в раннем эмбриональном периоде (до 4–6 недель).

До недавнего времени считалось, что наследственный врожденный гипотиреоз обусловлен лишь генетическими дефектами синтеза, секреции и периферического метаболизма T_4 и T_3, однако в настоящее время современной наукой доказано, что некоторые варианты дисгенезии ЩЖ также обусловлены генетическими дефектами тиреоид-специфических транскрипторных факторов, играющих главенствующую роль в закладке и/или формировании ЩЖ в период внутриутробного развития.

Так, при гипоплазии ЩЖ были выявлены мутации генов, отвечающих за ее закладку, т.е. данная форма врожденного гипотиреоза генетически детерминирована. При аплазии и эктопии ЩЖ мутации каких-либо генов выявлены не были.

Таким образом, патогенез данных форм врожденного гипотиреоза в настоящее время не ясен. Однако в литературе описаны семейные случаи атиреоза (аплазии ЩЖ) и эктопического расположения ЩЖ, при этом формы наследования могут быть аутосомно-доминантными или аутосомно-рецессивными. Установлено, что у больных с врожденным гипотиреозом повышена частота аллелей HLA-Bw44, HLA-Aw24 и HLA-B18. Генетические дефекты синтеза, секреции и периферического метаболизма тиреоидных гормонов могут быть обусловлены мутациями следующих генов:

- рецепторов ТТГ (*TSHR*) или пострецепторной передачи сигнала;
- транспорта йода через мембрану тироцита;

- йодидпероксидазы (самый частый дефект), активизирующей 2, 3 и 4-й этапы синтеза тиреоидных гормонов;
- тироглобулина;
- 5'дейодиназы, катализирующей процесс дейодирования МИТ и ДИТ с целью повторного использования йода щитовидной железой;
- дейодиназы, катализирующей процесс конверсии T_4 в T_3 на периферии.

Все генные мутации, связанные с нарушением гормоногенеза, передаются по аутосомно-рецессивному типу. Таким образом, кровнородственные браки в значительной степени могут способствовать развитию данной патологии.

Гетерогенность этиопатогенеза первичного врожденного гипотиреоза, приводящая к разной степени выраженности дефицита гормонов ЩЖ, может объяснить существование различных клинических форм заболевания, проявляющихся соответственно в различные возрастные периоды жизни ребенка. Так, например, дисгормоногенез, особенно на поздних его этапах, может дать о себе знать только в старшем детском или подростковом возрасте.

Вторичный врожденный гипотиреоз. Развивается вследствие врожденного дефицита ТТГ в гипофизе или дефицита тиролиберина в гипоталамусе. Чаще бывает спорадическим, хотя описаны случаи семейного гипофизарного гипотиреоза. Составляет 5% от всех случаев врожденного гипотиреоза. Встречается преимущественно у девочек и чаще выявляется у детей, родившихся от несовершеннолетних матерей. Вторичный врожденный гипотиреоз часто сопровождается пороками развития головного мозга и/или лицевого черепа (гипоплазия зрительного нерва, септо-оптическая дисплазия, расщелина твердого нёба, расщелина верхней губы). Заболевание также может развиваться вследствие аплазии гипофиза — редкой причины гипопитуитаризма (описаны семейные формы этой аномалии) или разрыва ножки гипофиза при родовой травме или асфиксии плода. Вторичный врожденный гипотиреоз вследствие полного или частичного дефекта синтеза тиролиберина в гипоталамусе или изолированного дефицита синтеза ТТГ в гипофизе ТТГ, как правило, обусловлен мутациями соответствующих генов, либо мутацией транскрипторного фактора Pit–1, отвечающего одновременно за синтез ТТГ, СТГ и пролактина.

Врожденный гипотиреоз вследствие периферической резистентности тканей-мишеней к действию тиреоидных гормонов или ТТГ. Очень редкая форма врожденного гипотиреоза. Синдром наследуется аутосомно-доминантно. Дефект, как правило, обусловлен мутациями

генов рецепторов, локализующихся в тканях-мишенях, и характеризуется неспособностью этих тканей распознавать тиреоидные гормоны.

Уровни общих и свободных T_3 и T_4 резко повышены при отсутствии клиники гипертиреоза, уровень ТТГ — нормальный или повышен, имеется зоб, обычно маленьких размеров.

Очень редко может встречаться передающаяся по аутосомно-доминантному типу наследования резистентность гипофиза к тиреоидным гормонам. В этом случае имеет место высокий ТТГ, приводящий к повышению T_4, нарушается «закон обратных связей». У больного наблюдается клиника тиреотоксикоза, но с очень высоким уровнем ТТГ, что позволяет дифференцировать данную патологию с другими причинами гипертиреоза.

При генетическом дефекте гена рецептора ТТГ развивается эутиреоидная резистентность щитовидной железы к действию ТТГ. Протекает, как правило, бессимптомно, при этом уровень ТТГ может быть повышен, а уровни тиреоидных гормонов не изменяются.

Врожденный транзиторный (преходящий) гипотиреоз. Составляет 10% случаев первичного ВГ и может быть вызван множеством разных причин, хотя в большинстве случаев этиология остается не распознанной. Выделяют 4 основных формы заболевания:

1. Транзиторная гипотироксинемия. Эта форма гипотиреоза может выявляться у недоношенных и новорожденных с малым весом (у 25% всех недоношенных детей и у 50% со сроком гестации менее 30 недель). Предполагают, что в таких случаях гипотиреоз обусловлен незрелостью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы. Протекает с низким уровнем общего и свободного T_4 и нормальным или сниженным ТТГ. В норме доношенные новорожденные дети имеют общий T_4 в 2 раза выше, чем у взрослых, у недоношенных детей он находится на уровне взрослых, и обычно только к 1–2 месяцам жизни достигают значений, характерных для доношенных детей того же возраста. Считается, что снижение уровня T_4 у недоношенных новорожденных отражает их адаптацию к стрессу и не служит показанием для заместительной терапии тиреоидными гормонами, так как рост и нервно-психическое развитие в постнатальном периоде у таких детей не нарушены.
2. Транзиторный первичный гипотиреоз. Характеризуется снижением уровня T_4 и повышением ТТГ. Самой частой причиной данной формы гипотиреоза является недостаток йода в организме беременной женщины, проживающей в районах зобной эндемии. Вследствие дефицита содержания

йода в организме матери, его содержание снижается у плода и соответственно у новорожденного ребенка, особенно недоношенного. Поскольку в раннем неонатальном периоде имеется относительно повышенная потребность ребенка в тиреоидных гормонах, данная форма транзиторного первичного гипотиреоза может длиться в течение 2–3 месяцев после рождения ребенка и при отсутствии лечения приводить к задержке его физического и психического развития. Поэтому таким детям показана заместительная терапия тиреоидными гормонами.

Транзиторный первичный гипотиреоз может быть индуцирован применением матерью тиреостатических препаратов для лечения диффузного токсического зоба (особенно в поздние сроки беременности), которые свободно преодолевают плацентарный барьер и блокируют синтез T_3 и T_4 у плода.

Поскольку тионамиды быстро метаболизируются и выводятся из организма, гипотиреоз у новорожденного в большинстве случаев проходит через 1–2 недели после рождения и не требует медикаментозного лечения, но в отдельных случаях требуется недлительная заместительная терапия гормонами щитовидной железы. Транзиторный первичный гипотиреоз может быть обусловлен также трансплацентарным переносом тиреоблокирующих антител. Данная форма болезни встречается у детей, матери которых имеют аутоиммунные заболевания ЩЖ (хронический лимфоцитарный тиреоидит Хашимото или аутоиммунный тиреоидит неясной этиологии).

Антитела, блокирующие рецепторы ТТГ, свободно переходят через плаценту и блокируют ЩЖ плода. Если рецепторы ТТГ заблокированы, синтез тиреодных гормонов становится невозможным.

Дети могут рождаться с аплазией ЩЖ, но впоследствии, после исчезновения блокирующих антител из крови ребенка, его ЩЖ начинает расти и функционировать. Таким детям проводится заместительная терапия левотироксином до восстановления функции ЩЖ.

И, наконец, избыток йода, попавший в организм плода или новорожденного, может также привести к транзиторному гипотиреозу, особенно у недоношенных и детей с малым весом при рождении (феномен Вольфа—Чайкова).

Избыток йода может быть обусловлен передозировкой йодсодержащих препаратов у беременной женщины либо избыточным поступлением йода в организм ребенка при прижигании пуповины йодсодержащими антисептиками.

Избыток йода на уровне ЩЖ плода блокирует стадию органификации в биосинтезе гормонов, синтез тиреоглобулина, выброс гормо-

нов в ток крови и стимуляцию цАМФ тиреотропным гормоном. Таким детям показано лечение левотироксином.

3. Транзиторная гипертиреотропинемия. Механизм развития данной формы гипотиреоза не ясен, встречается достаточно редко. Уровень ТТГ повышен на фоне нормальных уровней общего T_3 и общего T_4 в течение 3–9 месяцев, затем нормализуется спонтанно. Лечение не требуется, но необходимо длительное наблюдение, так как данное состояние может перейти в постоянную форму врожденного гипотиреоза (в случае дефекта гормоногенеза или эктопии ЩЖ). Предполагают, что это может быть связано с задержкой созревания системы реагирования ЩЖ на стимуляцию ТТГ либо механизмов обратной связи.
4. Синдром низкого T_3 у недоношенных детей. Сразу после рождения у недоношенных детей, так же как и у доношенных, имеется повышение функциональной активности ЩЖ, только с меньшей амплитудой. Особенно это касается T_3, его пик значительно ниже у незрелых детей, что объясняется снижением периферической конверсии T_4 в T_3. Кроме того, недоношенные дети более подвержены заболеваниям в неонатальном периоде, включая синдром дыхательных расстройств, родовые травмы ЦНС, гипоксию, гипогликемию, гипокальциемию, инфекции. Все эти факторы также способствуют снижению перехода T_4 в T_3 и еще больше усугубляют снижение уровня T_3 у недоношенных детей. Такое состояние продолжается в течение 1–2 месяцев, при этом ТТГ остается в норме.

Предполагают, что снижение уровня T_3, так же как и T_4, у недоношенных новорожденных отражает их адаптацию к стрессу и не является показанием для заместительной терапии тиреоидными гормонами.

Клиническая картина. Диагностика *первичного врожденного гипотиреоза* на основании клинических признаков в период новорожденности крайне затруднительна из-за отсутствия специфической симптоматики, что может быть обусловлено защитным действием материнских тиреоидных гормонов. На этом этапе обнаруживаются лишь общие симптомы дизадаптации, характерные для многих заболеваний раннего неонатального периода: сонливость, общая вялость, гипотермия, адинамия, плохое сосание, бледность и сухость кожных покровов, отечность подкожной клетчатки, мышечная слабость, пролонгированная желтуха (более 7–14 дней). Однако в 5% случаев можно заподозрить наличие гипотиреоза в первые 2 недели жизни ре-

бенка, до получения результатов скрининга, если таковой проводился (см. далее).

Выраженность симптомов гипотиреоза (если они есть) зависит от причины, тяжести и сроков возникновения болезни. У новорожденных с полным отсутствием щитовидной железы (атиреозом) уже при рождении имеются некоторые ранние признаки гипотиреоза. К ним относятся: поздние сроки гестации (более 42 недель); большой вес при рождении (более 4000 г), большие размеры переднего и особенно заднего родничка (более 1 см в диаметре), ломкие и редкие волосы на голове, сплющенный нос, низкий и хриплый голос, запор, брадикардия, гипотония, гипотермия, задержка костного созревания (по рентгенограмме коленных суставов).

15–20% детей с врожденным гипотиреозом имеют такую клиническую картину только к 2–3 месяцам жизни, если заместительная терапия тиреоидными гормонами не была начата в ранние сроки.

Явные клинические признаки врожденного гипотиреоза манифестируют только на 3–5 месяцах жизни ребенка (при отсутствии лечения), когда формируется характерный внешний вид больного: одутловатое лицо, иногда со слизистыми отеками; плоская и впалая переносица; гипертелоризм; макроглоссия; вздутый живот; пупочная грыжа; сухая, холодная, пятнистая (мраморная) кожа; желтуха; мышечная гипотония; снижение сухожильных рефлексов; в некоторых случаях галакторея (обусловлена повышенным уровнем пролактина). В это же время становится явным отставание ребенка в физическом и нервно-психическом развитии.

Пальпируемый зоб встречается редко, даже при наличии дефектов синтеза тиреоидных гормонов.

Некоторые клинические формы первичного врожденного гипотиреоза (эктопическое расположение ЩЖ, дефект в синтезе гормонов особенно на поздних его этапах) могут проявляться в старшем детском возрасте (при нормальных результатах скринингового обследования в период новорожденности).

Основным клиническим симптомом поздних форм врожденного гипотиреоза служит отставание в физическом развитии. Чем старше ребенок, тем более выражено отставание в росте, всегда сопровождающееся значительным отставанием в костном возрасте (более 2 лет). Интеллектуальное развитие у таких детей значительно не нарушено, хотя они могут плохо учиться в школе.

Другой клинический симптом — ожирение. Но, в отличие от конституционально-алиментарных форм, у ребенка всегда имеется низкорослость.

Задержка пубертата не считается признаком врожденного гипотиреоза. Как правило, эти дети имеют преждевременное половое развитие вследствие хронической стимуляции секреции гонадотропинов постоянно повышенной секрецией ТТГ.

Вторичный врожденный гипотиреоз клинически протекает более легко, чем первичный, редко встречаются тяжелые формы с выраженной задержкой умственного развития при отсутствии своевременной заместительной терапии.

Чаще всего при данной форме врожденного гипотиреоза задержка нервно-психического развития обусловлена сопутствующими метаболическими нарушениями (гипогликемия), и (или) нарушениями развития различных структур мозга, часто сопровождающими гипопитуитаризм.

Диагностика. *Скрининг на врожденный гипотиреоз.* Цель скрининговых программ — раннее выявление и как можно раннее начало терапии недостаточности тиреоидной функции, так как клиническая диагностика крайне затруднена у новорожденных, а результаты заместительной терапии находятся в прямой зависимости от времени ее начала.

В настоящее время в большинстве индустриально развитых стран мира разработаны программы скринингового обследования новорожденных на врожденный гипотиреоз, что позволило полностью исключить данное заболевание как значимую причину задержки умственного развития в этих странах.

Впервые скрининг на врожденный гипотиреоз был введен в Канаде (Квебек) в 1972 г. В Республике Беларусь он осуществляется с 1990 г.

При массовых обследованиях новорожденных гипотиреоз выявляется с частотой 1:3800–1:4000 здоровых рождений. Метод заключается в определении уровня ТТГ и (или) общего T_4 у всех новорожденных в сухом пятне крови, взятой из пятки новорожденного на 3–5-е сутки жизни и нанесенной на фильтровальную бумагу (рис. 14.2).

Используются разные программы скрининга. При определении только уровня ТТГ (Западная Европа, Япония и Австралия) не выявляются дети, имеющие первичный гипотиреоз с запаздывающим повышением уровня ТТГ, вторичный гипотиреоз (низкий ТТГ) и дефицит тиреоксинсвязывающего глобулина. При определении только уровня T_4 (США, Канада) не выявляются дети с первичным компенсированным гипотиреозом (уровень общего T_4 нормальный, ТТГ повышен), который может иметь место при гипоплазии или эктопии ЩЖ. В последние годы доказано, что лучше исследовать одновременно уровни ТТГ и общего T_4, так как это позволяет уменьшить объем повторных исследований и тем самым снизить стоимость обследования.

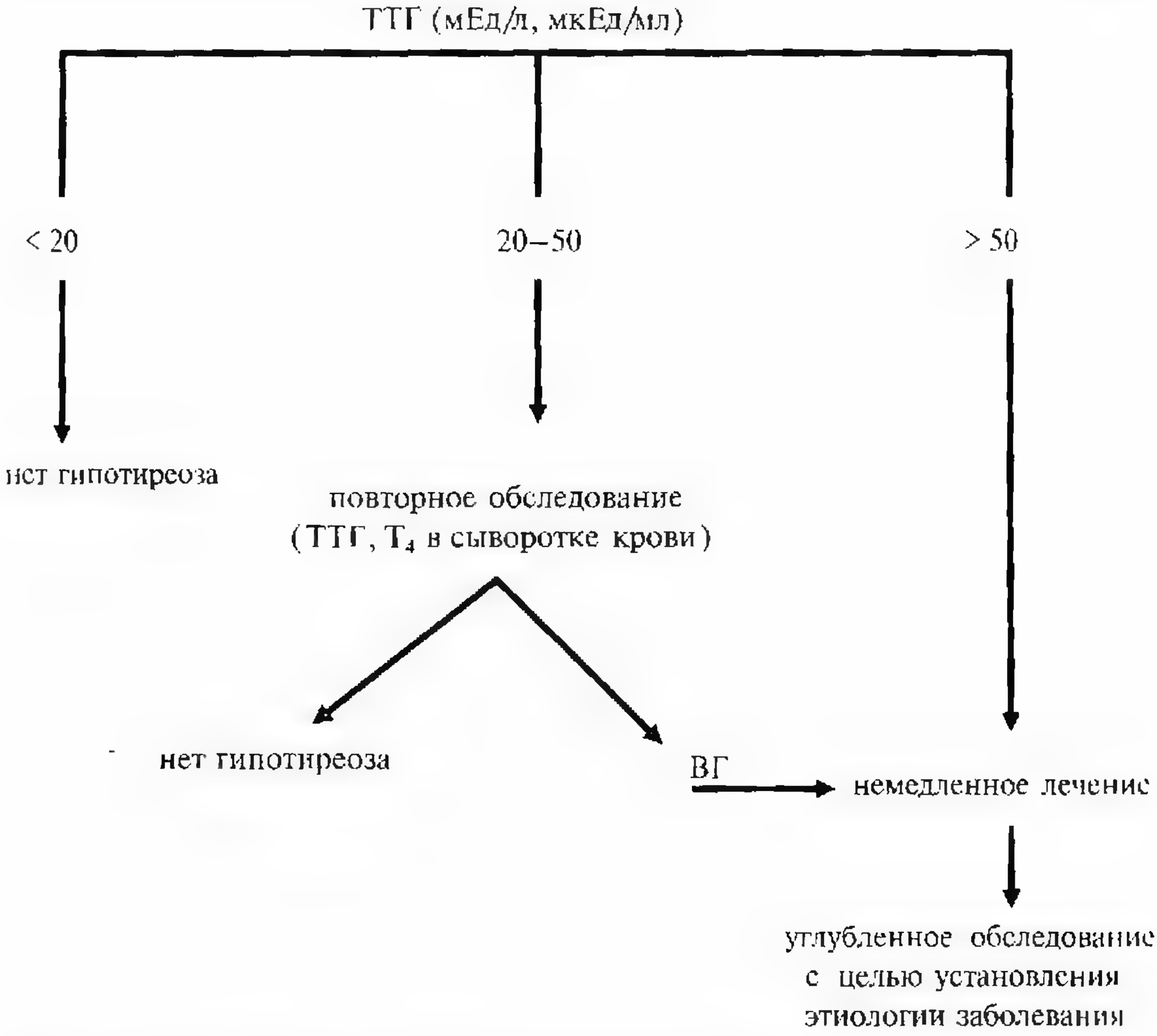


Рис. 14.2. Скрининг врожденного гипотиреоза (ВГ) у новорожденных

При проведении скринингового обследования примерно 10% детей с врожденным гипотиреозом могут быть упущены из поля зрения вследствие ошибок работников родильных домов (не сделаны пробы сухого пятна в роддоме), технических ошибок лаборатории, родов на дому, заболеваемости детей (перевод в другую клинику до 3 дней жизни), ранней выписки из родильного дома, проблем транспортировки полученных результатов (пробы отправлены, но не получены), смены места жительства, неявки на повторное обследование, отсутствия наборов на определение гормонов и других причин.

При выявлении положительных результатов скрининга ребенок должен быть тщательно обследован для установления причины врожденного гипотиреоза, но только после немедленно начатого лечения.

Диагностический поиск должен включать:

1) тщательно собранный анамнез: (наличие аутоиммунных заболеваний ЩЖ у матери или у другого члена семьи может под-

твердить транзиторную форму врожденного гипотиреоза, обусловленную либо приемом тиреостатических препаратов, либо трансплацентарным переходом материнских антител; наличие в семье врожденных заболеваний ЩЖ может подтвердить нарушение гормоногенеза);

2) пальпацию ЩЖ: она может быть увеличена в размерах при нарушениях гормоногенеза либо при йодиндуцированных транзиторных формах врожденного гипотиреоза;
3) гормональное обследование: определяются уровни общего T_4, свободного T_4 (по возможности) и ТТГ в сыворотке крови (обязательные исследования). Уровни общего и реверсивного T_3 в сыворотке обычно не измеряются, поскольку при гипотиреозе они часто остаются нормальными. Физиологические концентрации тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке новорожденных и грудных детей в первые месяцы жизни выше, чем в более зрелом возрасте, поэтому результаты анализов необходимо сверять с возрастными нормами (табл. 14.4):
   - T_4 < 84 нмоль/л и ТТГ > 7 мЕ/л (мкЕ/мл) подтверждают диагноз врожденного гипотиреоза;
   - 50% детей имеют ТТГ > 50 мЕ/л;
   - 75% детей имеют T_4 < 84 нмоль/л;
   - 25% детей имеют T_4 между 84–165 нмоль/л, но обычно с явно повышенным ТТГ (> 20 мЕ/л);
   - некоторые дети могут иметь T_4 на нижней границе нормы и умеренно повышенный ТТГ (7–20 мЕ/л), для них требуются повторные обследования для подтверждения диагноза;
4) УЗИ щитовидной железы проводится всем детям, имеющим положительные результаты скрининга, с целью выяснения наличия ЩЖ и ее размеров;
5) сцинтиграфия щитовидной железы с ^{123}I либо с ^{99m}Tc-пертехнетатом проводится всем детям с врожденным гипотиреозом, выявленным при скрининге, с целью установления этиопатогенеза заболевания. Нельзя использовать ^{131}I для обследования новорожденных, поскольку этот изотоп имеет сильное γ-излучение, поражающее щитовидную железу и все тело. Лучше сцинтиграфическое обследование проводить до начала заместительной терапии, так как левотироксин блокирует поглощение ^{123}I и ^{99m}Tc-пертехнетата щитовидной железой. Если такой возможности нет, окончательный патогенетический диагноз врожденного гипотиреоза можно установить в более старшем возрасте (2–3 года), когда мозговые функции уже сформирова-

Таблица 14.4

Нормальные уровни тиреоидных гормонов в сыворотке крови в зависимости от возраста*

	Общий T_4 (мкг/дл)	Свободный T_4 (нг/дл)	Общий T_3 (нг/дл)	ТТГ (мЕ/л)	ТГ (нг/мл)	ТСГ (мг/дл)
Пупочная вена	10,8 (6,6–15,0)	1,7 (2,0–4,5)	50 (14–86)	9,0 (1,0–17,4)	24 (2–54)	3,0 (0,8–5,2)
1–3 дня	16,5 (11,0–22,0)	4,2	220 (110–330)	8,0 (1,0–17,4)	45 (2–110)	3,0 (0,8–5,2)
1–4 недели	12,7 (8,2–17,2)	2,0 (1,9–2,3)	170 (117–263)	4,0 (1,7–9,1)	55 (9–101)	2,8 (0,6–5,0)
1–12 месяцев	11,1 (5,9–16,3)	–	175 (105–245)	2,0 (0,8–8,2)	26 (5,45)	2,6 (1,6–3,6)
1–10 лет	8,3 (6,2–10,5)	–	160 (90–230)	2,0 (0,7–7,0)	35 (2–65)	2,1 (1,4–2,8)
11–20 лет	7,2 (5,1–9,7)	1,4 (0,8–2,3)	132 (75–190)	1,9 (0,7–5,7)	18 (2–36)	2,1 (1,4–2,8)
21–50 лет	7,1 (4,7–9,4)	1,3 (0,7–1,9)	123 (70–176)	1,9 (0,7–5,7)	4 (2–15)	1,9 (1,2–2,6)

T_4 — тетрайодтиронин (тироксин); T_3 — трийодтиронин; ТТГ — тиреотропный гормон; ТГ — тироглобулин; ТСГ — тироксин-связывающий глобулин.

* Средние значения; в скобках — диапазон колебаний.

Michael B. Ranke (ed.). Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. — Heidelberg; Leipzig: Johann Ambrosius Barth (Edition J & J), 1996

ны. Для этого достаточно отменить лечение на 30 дней и провести необходимые обследования (более глубокое гормональное обследование, функциональные пробы, сцинтиграфию ЩЖ, исследование ДНК). Результаты могут быть интерпретированы следующим образом:

- если при сцинтиграфии обнаружены эктопированная ЩЖ либо атиреоз (отсутствие поглощения изотопа), то причину гипотиреоза можно считать установленной и дальнейшее обследование становится ненужным;
- при низком накоплении изотопа щитовидной железой, имеющей нормальные размеры при УЗИ, можно думать о генетическом дефекте на уровне рецепторов ТТГ, о повреждении данных рецепторов материнскими тиреоблокирующими антителами либо о нарушении механизмов захвата йодида щитовидной железой (избыток йода в крови может имитировать нарушение транспорта йодида);
- при нормальном накоплении изотопа и одновременном наличии у ребенка зоба можно думать о нарушении гормоногенеза, но на более поздних стадиях.

6) определение тиреоглобулина (ТГ) в сыворотке крови является очень важным диагностическим тестом:
   - очень низкий уровень или отсутствие ТГ подтверждает тиреоидную агенезию у детей с отрицательным накоплением радиоизотопов (ЩЖ отсутствует);
   - при эктопическом расположении ЩЖ или ее гипоплазии ТГ умеренно снижен или нормальный;
   - низкий уровень ТГ у детей с нормальными результатами сцинтиграфии (ЩЖ присутствует) подтверждает дефект синтеза тиреоглобулина;
   - очень высокий уровень ТГ (> 1000 пмоль/л) может быть у детей с нарушенным синтезом T_4, но на более поздних стадиях, чем синтез ТГ;
   - при всех других типах нарушения синтеза секреции T_3 и T_4 и наличии зоба ТГ может быть незначительно повышен;
7) определение тиреоблокирующих антител рекомендуется проводить у новорожденных с гипотиреозом и у их матерей, если они имеют аутоиммунное заболевание ЩЖ, или если у братьев и (или) сестер новорожденного имелся транзиторный гипотиреоз в периоде новорожденности. При низком накоплении изотопа щитовидной железой, имеющей нормальные размеры при УЗИ, выявление тиреоблокирующих антител у ребенка

и матери позволяет дифференцировать преходящий гипотиреоз от гипотиреоза иной этиологии;

8) определение содержания йода в моче может быть полезным для исключения транзиторного первичного гипотиреоза, вызванного избытком йода;
9) определение костного возраста — у новорожденных и детей раннего возраста костный возраст определяется с помощью рентгенографии коленных суставов и стоп. У здорового новорожденного ребенка дистальные концы бедренных костей, проксимальные концы большеберцовых костей и кубовидные кости стоп имеют точки оссификации. Наличие этих центров оссификации и их размеры позволяют судить о степени костного созревания у ребенка и тем самым помогают определить продолжительность внутриутробного гипотиреоза.

***Дифференциальную диагностику** первичного врожденного гипотиреоза проводят* с другими формами врожденного гипотиреоза.

Вторичный врожденный гипотиреоз характеризуется более легким клиническим течением, тяжелые формы с выраженной задержкой умственного развития при отсутствии лечения встречаются редко. Чаще всего при данной форме врожденного гипотиреоза имеют место пороки развития головного мозга и/или лицевого черепа (гипоплазия зрительного нерва, септо-оптическая дисплазия, расщелина твердого нёба, расщелина верхней губы), сопровождающиеся гипопитуитаризмом и сопутствующими метаболическими нарушениями (гипогликемией).

Для дифференциальной диагностики большое значение имеет определение в сыворотке крови уровней ТТГ и тиреоидных гормонов: для вторичного гипотиреоза характерно низкое содержание общих и свободных T_4 и T_3, а также низкий или нормальный уровень ТТГ в сыворотке крови.

Для дифференциальной диагностики *гипоталамических и гипофизарных форм вторичного гипотиреоза* проводится проба с тиролиберином: протирелин (синтетический тиролиберин) в дозе 7 мкг/кг (250 мкг/м^2), но не более 200 мкг, если вес ребенка менее 28 кг, вводится внутривенно (в течение 1–2 мин) или внутримышечно. Непосредственно перед введением протирелина и через 30 и 60 мин определяются содержание ТТГ в сыворотке. При гипоталамическом гипотиреозе тиролиберин стимулирует секрецию ТТГ, ответ ТТГ на стимуляцию запаздывает, пролонгирован, но достигает нормальных значений. При гипофизарном гипотиреозе ответа ТТГ на стимуляцию нет, т.е. ТТГ не повышается.

Врожденный гипотиреоз, обусловленный периферической резистентностью тканей-мишеней к действию тиреоидных гормонов, характеризуется значительно повышенными уровнями общих и свободных T_3 и T_4 и резистентностью всех тканей-мишеней к этим гормонам, что подтверждается отсутствием клинической картины гипертиреоза. Содержание ТТГ в крови нормальное или повышенное и регулируется тиролиберином. Встречаются зоб маленьких размеров и невыраженные клинические симптомы гипотиреоза. Другие проявления данного синдрома: низкорослость, зернистость или исчерченность эпифизов на рентгенограмме, что обусловлено отсутствием достаточного эффекта тиреоидных гормонов на оссификацию эпифизов, могут наблюдаться аномалии опорно-двигательного аппарата и соматические аномалии, разной степени выраженности нарушения интеллекта.

Врожденный гипотиреоз, обусловленный резистентностью гипофиза к тиреоидным гормонам, характеризуется высоким уровнем ТТГ, приводящим к повышению уровней T_3 и T_4, и нарушением закона обратных связей. ТТГ стимулируется тиролиберином. У больного наблюдается клиника тиреотоксикоза, но с очень высоким уровнем ТТГ, что позволяет дифференцировать данную патологию с другими причинами гипертиреоза.

При эутиреоидной резистентности щитовидной железы к действию ТТГ отсутствует клиническая симптоматика гипотиреоза, при этом концентрация ТТГ в крови может быть повышена, а уровни тиреоидных гормонов не изменяются.

Врожденный транзиторный (преходящий) гипотиреоз. Общие признаки с врожденным стойким гипотиреозом: низкие уровни тиреоидных гормонов и (или) повышенное содержание ТТГ в сыворотке крови новорожденного, при отсутствии заместительной терапии при некоторых вариантах транзиторного гипотиреоза может развиться схожая клиническая картина, однако явные клинические признаки выраженного дефицита T_3 и T_4, как правило, не формируются.

Отличия: присутствие в анамнезе аутоиммунных заболеваний ЩЖ у матери или у другого члена семьи; наличие в семье врожденных транзиторных форм гипотиреоза у братьев и сестер новорожденного; проживание матери в эндемичной по зобу местности и отсутствие профилактики препаратами йода во время беременности или прием больших доз йода (> 250 мкг/сут); прием матерью тиреостатических препаратов во время беременности. Чаще всего транзиторный гипотиреоз наблюдается у недоношенных или незрелых детей с малым весом и ростом при рождении, имеющих тяжелые заболевания в неонатальном периоде, включая синдром дыхательных расстройств, родовые травмы ЦНС,

гипоксию, гипогликемию, гипокальциемию, инфекции. Выявление тиреоблокирующих антител у ребенка и матери позволяет дифференцировать преходящий гипотиреоз от гипотиреоза иной этиологии. Низкие уровни экскреции йода с мочой у новорожденного также помогают в диагностике транзиторных форм гипотиреоза.

В сложных диагностических ситуациях, если в течение 3 лет заместительной терапии уровень ТТГ остается нормальным, следует отменить левотироксин на 1 месяц и повторить определение уровней ТТГ и общего и свободного T_4. Если, несмотря на отмену терапии, данные показатели остаются в норме, гипотиреоз у ребенка был транзиторным.

Лечение врожденного гипотиреоза должно начинаться немедленно после получения положительных результатов скринингового обследования даже при отсутствии клинических признаков; следует лечить, не дожидаясь результатов — в случае наличия характерной клинической картины (у 5% детей с гипотиреозом).

Цель лечения — как можно быстрее повысить уровень T_4 до нормы, чтобы предотвратить или свести к минимуму поражения ЦНС. Несмотря на то что для становления функций мозга ребенку необходим T_3, препаратом выбора служит левотироксин, синтетический аналог T_4, так как 70% T_3, поступающего в головной мозг, образуется в процессе периферической конверсии T_4 в T_3.

Доза левотироксина должна быть такой, чтобы поддерживать уровни общего и свободного T_4 в сыворотке крови ближе к верхним границам возрастной нормы в течение первых 2 лет лечения. Чтобы быстро достигнуть нормализации уровня T_4, начальная доза препарата должна быть не менее 8–10 мкг/кг/сут (применяются только таблетированные формы левотироксина), хотя в некоторых странах используется начальная доза 10–14 мкг/кг/сут (обычно ребенку весом 4 кг дают 1 таблетку, содержащую 50 мкг препарата). В обоих случаях уровень T_4 нормализуется в течение 1–2 недель.

Уровень ТТГ может оставаться повышенным более длительное время (в течение нескольких месяцев) от начала лечения, несмотря на нормализацию уровня T_4. Это связывают с изменением порога чувствительности в системе отрицательной обратной связи между щитовидной железой и аденогипофизом. У некоторых детей с тяжелым гипотиреозом или аплазией ЩЖ уровень ТТГ остается в пределах 10–20 мЕ/л даже на фоне повышения содержания T_4 до верхних границ нормы. Поэтому не следует увеличивать дозу левотироксина детям с повышенным уровнем ТТГ на фоне нормального уровня общего и свободного T_4.

Доза левотироксина на первом году жизни должна быть значительно выше, чем впоследствии, так как потребность в тироксине у маленьких детей больше из-за интенсивного роста, активного созревания костей и процессов дифференцировки и миелинизации головного мозга, полностью заканчивающихся только к 3 годам жизни ребенка (табл.14.5).

Таблица 14.5

Доза левотироксина для лечения врожденного гипотиреоза у детей в зависимости от возраста

Возраст	Доза левотироксина, мкг/кг/сут
0–3 месяца	10–14
3–6 месяцев	8–12
6–12 месяцев	6–8
1–5 лет	4–6
6–12 лет	3–5
> 12 лет	2–4

Norman Lavin. Manual of Endocrinology and Metabolism. Second Edition. Little, Brown and Company. Boston; New York; Toronto; London, 1994 (пер. с англ. д-ра мед. наук В.И. Кандрора. — М., 1999).

Общая доза с возрастом постепенно увеличивается, тогда как удельная доза (на 1 кг веса) уменьшается. Лечение корригируют индивидуально каждые 4–6 недель в течение первых 6 месяцев, затем каждые 2 месяца (еще 6–18 месяцев), чтобы поддерживать уровень общего T_4 на верхней границе возрастной нормы (130–206 нмол/л).

После 6 месяцев лечения при определении дозы нужно ориентироваться на уровень ТТГ (уровень менее 10 мЕ/л — надежное свидетельство правильности лечения). При каждом посещении врача должны контролироваться рост, вес, окружность головы, уровни общего и свободного T_4, ТТГ, костный возраст, психомоторное развитие и интеллект ребенка.

Прогноз. Физическое развитие и рост детей с врожденным гипотиреозом обычно нормализуются при рано начатой адекватной терапии левотироксином, и у детей с отставанием созревания костей (отсутствие точек окостенения) в момент диагноза при рождении костный возраст приходит в норму к 1–2 годам жизни.

Интеллектуальное и психомоторное развитие у детей с врожденным гипотиреозом не нарушается, если лечение начато в ранние

неонатальные сроки и правильно проводится до 3 лет жизни. Неблагоприятные факторы для интеллектуального развития: очень низкий уровень T_4 при рождении (тяжелый гипотиреоз может быть обусловлен аплазией ЩЖ или отсутствием защитного эффекта материнских тиреоидных гормонов) и значительное отставание созревания костей (полное отсутствие точек окостенения) до начала лечения, что отражает тяжесть внутриутробного гипотиреоза.

Причины неэффективности лечения: позднее начало, недостаточная начальная доза, недостаточные поддерживающие дозы левотироксина, нерегулярное лечение по вине врача или родителей больного.

Приобретенный гипотиреоз. Преимущественно встречается у девочек в подростковом возрасте, но может наблюдаться у обоих полов, а также и в раннем детском возрасте. Дети могут иметь характерные клинические признаки болезни, иногда заболевание выявляется случайно при скрининговом обследовании ЩЖ либо другими специалистами (гастроэнтерологами, психиатрами, иммунологами, гематологами).

Первичный приобретенный гипотиреоз у детей и подростков обусловлен следующими причинами:

1. Хронический лимфоцитарный тиреоидит, или аутоиммунный тиреоидит Хашимото — наиболее частая причина приобретенного гипотиреоза в детском возрасте. Это органоспецифическое аутоиммунное заболевание, генетическая предрасположенность к которому определяется тесной ассоциацией с антигенами *HLA-DR* главного комплекса гистосовместимости.

Протекает в двух вариантах: с зобом (гипертрофическая форма) либо в виде атрофического варианта. Увеличение размеров ЩЖ происходит как за счет стимуляции повышенными уровнями ТТГ, так и вследствие лимфоцитарной инфильтрации. При атрофических формах АИТ ЩЖ маленьких размеров, однако клинические проявления гипотиреоза тяжелые.

В крови пациентов, как правило, присутствуют антитиреоидные антитела, но их отсутствие не исключает диагноз.

Большинство клинических лабораторий определяет два вида антител (АТ): АТ к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО) и АТ к тиреоглобулину, белку, вовлеченному в синтез тироксина в ЩЖ (АТ-ТГ). Последние не вызывают деструкцию тиреоидной ткани и служат лишь маркерами наличия АИТ. АТ-ТПО более чувствительны и специфичны.

Уровень АТ в сыворотке крови не коррелирует с тиреоидной функцией, и поэтому назначение лечения не может основываться на повышенном уровне АТ. Однако у некоторых детей с атрофическими

формами болезни были выявлены повышенные титры блокирующих АТ к рецепторам ТТГ (АТ-Р-ТТГ) и доказано их непосредственное участие в аутоиммунной деструкции тиреоидной ткани.

Заболевание редко встречается у детей младше 4 лет, максимальная частота встречаемости приходится на возраст пубертата (девочки болеют в 2 раза чаще мальчиков). Однако было установлено, что 1,2% детей до 10 лет имеют в крови положительные титры антитиреоидных аутоантител, и у 10—12% из них впоследствии развивается гипотиреоз.

Изредка у ребенка с АИТ может развиваться клиническая картина тиреотоксикоза, или «хаситоксикоза». Механизм этого транзиторного гипертиреоза обусловлен выделением гормонов ЩЖ из разрушенных тироцитов, но также и присутствием стимулирующих АТ-Р-ТТГ.

2. Подострый гранулематозный тиреоидит — достаточно редко встречается у детей и еще реже способствует развитию гипотиреоза. Это заболевание характерно для стран с холодным климатом и имеет эпидемический характер. Предрасполагающими факторами к развитию данной патологии служат бактериальные и вирусные инфекции верхних дыхательных путей, стрептококковые инфекции, стресс, стоматологические вмешательства. Непосредственной причиной развития заболевания считаются вирусная инфекция или аутоиммунный процесс, индуцированный вирусами.
3. Хирургическое лечение тиреотоксикоза или новообразований щитовидной железы. Тотальная тиреоидэктомия всегда приводит к развитию гипотиреоза. Субтотальная резекция щитовидной железы или гемитиреоидэктомия с резекцией перешейка у детей вызывают гипотиреоз, по данным литературы, в 30—45% случаев.
4. Лечение тиреотоксикоза радиоактивным йодом. В европейских странах предпочитают не подвергать детей радиойодтерапии, во всяком случае, этот метод лечения диффузного токсического зоба никогда не используется в педиатрической практике как метод первого выбора. В США и Канаде его используют очень активно у детей и подростков.
5. Воздействие зобогенных факторов (медикаментов). Прием йодсодержащих препаратов, препаратов лития, кобальта, производных сульфонилмочевины, противосудорожных и других медикаментов значительно повышают риск развития гипотиреоза. γ-интерферон также может индуцировать гипотиреоз, патогенез развития которого не совсем ясен на сегодняшний

момент. Октреотид (аналог соматостатина) и гормон роста могут ингибировать выброс ТТГ, хотя развитие гипотиреоза в данном случае редко.

6. Дефицит йода в эндемических районах может быть причиной гипотиреоза, который протекает с зобом и компенсаторным повышением уровня ТТГ.
7. Инфильтративное поражение щитовидной железы при цистинозе и гистиоцитозе Х может вызывать гипотиреоз, так как препятствует нормальной продукции тиреоидных гормонов.
8. Муковисцидоз иногда сопровождается скрытым гипотиреозом.
9. Рентгеновское облучение области головы и шеи может привести к развитию первичного гипотиреоза.

Патогенез первичного приобретенного гипотиреоза обусловлен значительным снижением уровня свободного T_4, тогда как уровень общего тироксина может оставаться нормальным или незначительно пониженным. Так как в организме мало T_4, компенсаторно усиливается конверсия T_4 в T_3 на периферии, и поэтому T_3 может быть нормальным или даже повышенным. Уровень ТТГ остается нормальным до тех пор, пока сохраняется механизм конверсии, затем он повышается. Уровень тиролиберина также нормальный либо повышенный, при этом параллельно повышается уровень пролактина.

Вторичный приобретенный гипотиреоз у детей и подростков может быть обусловлен дефицитом ТТГ (гипофизарный гипотиреоз) или тиролиберина (гипоталамический гипотиреоз) при наличии опухоли (краниофарингиома), вследствие черепно-мозговой травмы, повреждения структур мозга при оперативных вмешательствах, вирусных или бактериальных инфекций мозга, химиотерапии, облучения области головы и шеи. Он также может развиваться вследствие длительного приема наркотиков.

В основе патогенеза лежит развившийся дефицит ТТГ, приводящий к недостаточной продукции тиреоидных гормонов в щитовидной железе, регулирующих процессы роста и развития организма, а также его энергетический обмен. Механизмы периферической конверсии T_4 в T_3 компенсаторно усиливаются, поэтому уровень T_3 может быть нормальным или повышенным.

Клиническая картина приобретенного первичного и вторичного гипотиреоза зависит от возраста начала заболевания. Ранние симптомы малоспецифичны, в связи с чем начальные стадии заболевания, как правило, не распознаются, и больные безуспешно лечатся по поводу «депрессии», «анемии», «сердечно-сосудистых расстройств», «болезней почек».

К начальным признакам болезни относятся: быстрая утомляемость, сонливость в дневное время, медлительность, общая апатия, чувство зябкости, одутловатость лица, склонность к брадикардии, запоры.

Стадия развернутой клинической картины характеризуется снижением памяти, замедлением умственных процессов, замедлением речи, низким голосом, выпадением волос вплоть до наступления алопеции, мышечной слабостью, слегка желтоватой, плотной и холодной на ощупь кожей, которая теряет способность собираться в складки, шелушением на локтях, плотными отеками подкожной клетчатки. ЩЖ, как правило, диффузно увеличена, однако может наблюдаться ее ассиметричное увеличение за счет неравномерной лимфоидной инфильтрации.

Могут иметь место множественные узловые образования, но если у ребенка определяется один узел в ЩЖ, следует немедленно исключить малигнизацию.

При АИТ щитовидная железа обычно болезненна при пальпации и плотная на ощупь.

Кардинальные клинические симптомы гипотиреоза у детей в препубертате (до 10 лет): задержка роста и костного созревания, избыточный вес (ожирение наблюдается редко), раннее или преждевременное половое развитие вследствие стимуляции секреции гонадотропинов постоянно высоким уровнем ТТГ. Если гипотиреоз развивается после 10 лет (в период полового созревания) могут иметь место задержка пубертата или первичная аменорея.

Диагностика приобретенного гипотиреоза основывается на:

1) тщательно собранном анамнезе (наличие в семье или непосредственно у пациента аутоиммунных заболеваний, в том числе заболеваний ЩЖ; перенесенные бактериальные и вирусные инфекции верхних дыхательных путей; инфекции мозга, хирургические вмешательства на ЩЖ или головном мозге, черепно-мозговая травма, химиотерапия, облучение области головы и шеи, прием медикаментов и др.);
2) физическом осмотре (пальпаторное исследование ЩЖ (наличие зоба необязательно), рост и вес ребенка (оценить по соматограмме в перцентилях), скорость роста (см в год), наличие вторичных половых признаков (оценить стадию полового развития по Таннеру), состояние кожных покровов);
3) лабораторных исследованиях (содержание в сыворотке крови ТТГ, свободной фракции T_4 и при необходимости св.T_3, антитиреоидных аутоантител, уровень холестерина);

4) инструментальных исследованиях (рентгенография левой кисти (костный возраст), УЗИ щитовидной железы, сцинтиграфия ЩЖ — по показаниям).

***Дифференциальная диагностика** между первичным и вторичным приобретенным гипотиреозом* проводится на основании гормонального профиля.

Общие признаки: снижение уровня общих и свободных фракций тиреоидных гормонов в сыворотке крови (T_3 может быть нормальным или повышенным, поэтому не имеет важного диагностического значения). Отличия: уровень ТТГ при первичном гипотиреозе обычно повышен в момент диагностики, но может оставаться нормальным до тех пор, пока сохраняется механизм периферической конверсии T_4 в T_3, затем повышается. Уровень тиролиберина также нормальный либо повышенный, при этом параллельно повышается уровень пролактина. При вторичном гипотиреозе уровень ТТГ низкий или нормальный в случае гипофизарного дефекта и почти всегда снижен при гипоталамическом гипотиреозе. Содержание тиролиберина и пролактина в последнем случае также значительно снижено. Для дифференциальной диагностики гипоталамических и гипофизарных форм вторичного гипотиреоза проводят пробу с тиролиберином (см. *Врожденный гипотиреоз*).

Приобретенный гипотиреоз у детей и подростков необходимо *дифференцировать также с изолированным дефицитом гормона роста.* Общие признаки: выраженная низкорослость, пропорциональное телосложение, нормальные рост и вес при рождении, выраженное отставание костного возраста, избыточный вес или ожирение.

Отличия: при ДГР отсутствуют характерные для гипотиреоза клинические признаки (одутловатость лица, сонливость в дневное время, медлительность, общая апатия, чувство зябкости, склонность к брадикардии, запоры, плотные отеки подкожной клетчатки и др.), задержка нервно-психического развития.

Половое развитие при ДГР наступает вовремя, однако у таких детей отсутствует характерный для пубертатного периода скачок, или пик, роста. Уровни ИФР-I и ИФР-СБ-3 в крови при гипотиреозе в пределах возрастной нормы. Однако имеют место характерные изменения содержания в крови уровней общих и свободных T_3 и T_4, а также ТТГ.

Лечение. Назначается заместительная терапия тиреоидными гормонами. Препаратом выбора у детей и подростков служит левотироксин, синтетический T_4 (натриевая соль тироксина). Стандартная замещающая начальная доза левотироксина составляет 2–2,5 мкг/кг/сут, однако она может варьировать в зависимости от возраста пациента.

Улучшение состояния ребенка наступает постепенно, в течение нескольких недель, а полный терапевтический эффект можно ожидать не ранее чем через 1—2 месяца от начала лечения. Эффективность лечения оценивается по клинической симптоматике, скорости роста, прогрессированию костного возраста и по уровню тиреоидных гормонов и ТТГ в сыворотке крови (см. *Врожденный гипотиреоз*). Дозу левотироксина впоследствии следует корректировать каждые 6 месяцев. Она должна быть такой, чтобы полностью нормализовать уровень ТТГ и поддерживать уровни общего и свободного T_4 в сыворотке крови ближе к верхним границам возрастной нормы. При отсутствии положительной динамики в отношении клинических признаков и нормализации тиреоидного статуса следует увеличивать дозу левотироксина на 12,5—25 мкг каждые 2—4 недели. При значительном прогрессировании костного возраста нужно подумать о возможной передозировке препарата.

Прогноз. Если гипотиреоз развивается у ребенка старше 3 лет, необратимых повреждений ЦНС, как правило, не наступает. При правильном лечении скорость роста и костный возраст полностью нормализуются. У некоторых детей с гипотиреозом, вызванным хроническим аутоиммунным тиреоидитом, функция щитовидной железы может полностью восстановиться после кратковременного (минимум 6 месяцев) лечения левотироксином, т.е. такие дети не нуждаются в пожизненном приеме тиреоидных гормонов. Для переоценки функции щитовидной железы достаточно отменить прием левотироксина на 4 недели и провести повторное исследование уровней T_4, T_3 и ТТГ в сыворотке крови или провести пробу с тиролиберином (см. *Врожденный гипотиреоз*).

Гипертиреоз

Следует различать понятия гипертиреоза и тиреотоксикоза. *Гипертиреоз* —состояние, характеризующееся избыточной продукцией тиреоидных гормонов клетками щитовидной железы (тироцитами). *Тиреотоксикоз* — клинический синдром, при котором ткани подвергаются воздействию высоких уровней циркулирующих гормонов щитовидной железы. В большинстве случаев тиреотоксикоз развивается вследствие гипертиреоза, но также он может быть обусловлен активным выбросом в кровь тиреоидных гормонов вследствие распада тиреоидной ткани.

Классификация. В 98% случаев гипертиреоз у детей и подростков обусловлен наличием диффузного токсического зоба, или болезни Грейвса. Очень редкой причиной гиперфункции ЩЖ в детском возрасте может быть токсическая аденома ЩЖ, либо гиперсекреция ТТГ

(ТТГ-секретирующая аденома гипофиза, избирательная резистентность гипофиза к тиреодными гормонам или генерализованная резистентность к тиреоидным гормонам). Исключительно редкой причиной гипертиреоза у детей может быть рак ЩЖ.

Кроме того, причинами тиреотоксикоза в этом возрасте могут быть: тиреотоксическая стадия хронического лимфоцитарного тиреоидита (аутоиммунного тиреоидита Хашимото) или подострого тиреоидита (эта стадия длится недолго, впоследствии наступает гипотиреоз), а также передозировка тиреоидных гормонов.

Гипертиреоз новорожденных — редкое и обычно транзиторное состояние. Чаще всего наблюдается у детей, рожденных от матерей, страдающих болезнью Грейвса вследствие трансплацентарного перехода тиростимулирующих антител от матери к плоду (неонатальная болезнь Гревса). Однако очень редко встречается стойкий врожденный гипертиреоз, обусловленный образованием тиреостимулирующих антител в организме самого новорожденного (аутосомно-доминантный гипертиреоз). Это заболевание не аутоиммунной природы. Оно развивается вследствие аутосомно-доминантных мутаций гена рецептора ТТГ. Дети имеют классическую клиническую картину гипертиреоза, их следует лечить тиреостатическими препаратами в целях компенсации тиреоидной функции с последующим оперативным лечением.

Неонатальная болезнь Грейвса встречается у 2–3% новорожденных, родившихся от матерей с болезнью Грейвса. Риск развития у новорожденного болезни определяется уровнем материнских антител к рецепторам ТТГ. Причем через плаценту могут передаваться как стимулирующие, так и блокирующие АТ-Р-ТТГ, или не передаваться вовсе. От типа АТ зависит тиреоидная функция ребенка.

Клиническая картина гипертиреоза может развиваться не сразу после родов. Если в крови ребенка присутствуют оба типа АТ, вначале у него может развиться транзиторный гипотиреоз, потому что блокирующие АТ могут маскировать эффект стимулирующих. Впоследствии, когда блокирующие АТ деградируют, у ребенка появляются клинические симптомы гипертиреоза вследствие воздействия стимулирующих АТ. Такое же скрытое течение гипертиреоза в течение нескольких недель может наблюдаться у детей, матери которых получали лечение пропилтиоурацилом (ПТУ).

Клинические симптомы неонатальной болезни Грейвса включают: наличие зоба, беспокойство, плохой аппетит и неудовлетворительная прибавка массы тела, диарея, нарушение сна, увеличение глазных яблок, тахикардия, желтуха, гепатоспленомегалия, может развиться сердечная недостаточность, и даже летальный исход.

Классические симптомы (беспокойство, тахикардия, артериальная гипертензия и снижение веса) появляются не сразу после рождения, и поскольку последствия не леченого гипертиреоза у новорожденного могут быть очень серьезными, дети, рожденные от матерей с болезнью Грейвса или имевших ее в анамнезе, должны тщательно наблюдаться в первые недели жизни на предмет симптомов гипертиреоза. Следует в обязательном порядке обследовать их тиреоидную функцию.

Лечение неонатальной болезни Грейвса заключается в назначении тиреостатической терапии (ПТУ) в дозе 5—10 мг/кг/сут внутрь в 3 приема (каждые 8 ч). β-блокаторы (пропранолол) в дозе 2 мг/кг/сут в 4 приема (каждые 6 ч). В тяжелых случаях раствор Люголя по 1 капле внутрь каждые 8 ч с целью заблокировать синтез тиреоидных гормонов в ЩЖ. Иногда на фоне лечения ПТУ развивается гипотиреоз, поэтому для быстрейшего достижения эутиреоидного состояния к лечению тиреостатиками следует добавить небольшие дозы L-тироксина. Неонатальная болезнь Грейвса — транзиторное состояние, и длится, как правило, от 3 до 12 недель. При нормализации тиреоидной функции лечение может быть прекращено.

Диффузный токсический зоб (ДТЗ), болезнь Грейвса, Базедова болезнь у детей и подростков. *Этиология и патогенез.* Очень редкое заболевание в детском возрасте (0,1:1 млн у детей, 3:1 млн у подростков). Лишь 1—5% от всех случаев ДТЗ встречается у детей, что составляет 10—15% от всей тиреоидной патологии в этом возрасте.

В настоящее время болезнь Грейвса считается органоспецифическим аутоиммунным заболеванием, генетическая предрасположенность к которому определяется тесной ассоциацией с антигенами *HLA-B8* и *Bw35* главного комплекса гистосовместимости.

Средний возраст в момент диагностики — 11,5 лет, более 75% детей заболевают в возрасте 10 лет и старше, т.е. в период полового созревания.

Гипертиреоз при данном заболевании развивается вследствие нарушений в иммунной системе (нарушение функции CD8-лимфоцитов), приводящих к продукции антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-Р-ТТГ), обладающих тиреостимулирующей активностью (тиреостимулирующие антитела). В результате связывания этих антител с рецепторами щитовидной железы на тироцитах происходит «автономная», т.е. не зависящая от ТТГ, гиперсекреция тиреоидных гормонов.

Клиническая картина. В отличие от взрослых, у детей видимый на расстоянии зоб (II—III степени) — основной клинический симптом ДТЗ, который встречается в 99% случаев. Чаще всего увеличенная

щитовидная железа диффузная, мягкая, эластичная и безболезненная при пальпации.

Другие симптомы тиреотоксикоза встречаются у детей примерно с такой же частотой, как и у взрослых, за исключением глазных симптомов. У 60% детей их может не быть, у остальных чаще всего наблюдаются блеск глаз, отечность век или умеренный односторонний или двусторонний экзофтальм, который в детском возрасте практически никогда не бывает злокачественным.

При клиническом осмотре ребенка следует обращать внимание на следующие клинические симптомы: тахикардия более 100 уд. в 1 мин (у 85% детей), артериальная гипертензия (у 40% детей), потеря веса наряду со значительно повышенным аппетитом (у 40% детей), полиурия, полидипсия, диарея, беспокойство, раздражительность, нарушение сна, повышенная потливость, мышечная адинамия, тремор рук или всего тела (очень редко встречается у детей, чаще под ним маскируется общее психомоторное возбуждение).

Один из ранних клинических симптомов тиреотоксикоза у детей, проявляющийся задолго (за несколько лет) до явной манифестации болезни, — изменение поведения и характера ребенка: внезапная плохая успеваемость в школе, конфликты в семье, с друзьями, резкость, грубость, порой агрессивность, частые депрессивные состояния. Иногда бывает трудно связать подобные проявления характера ребенка с истинной их причиной, т.е. с гипертиреозом, особенно если они сочетаются с нездоровым климатом в семье.

Особенность клинической картины при манифестации данного заболевания в детском возрасте — значительное ускорение линейного роста, костного созревания (костный возраст опережает хронологический более чем на 1 год), приводящее к раннему закрытию зон роста, и наличие остеопороза (у 67% детей выявляется уже в момент диагноза при проведении остеоденситометрии).

Чем меньше возраст ребенка, тем более выражены данные симптомы. Частота их значительно повышается у детей в препубертатном возрасте.

Диагностика. Поскольку аутоиммунные заболевания ЩЖ примерно в 50% случаев генетически детерминированы, в диагностике ДТЗ важен тщательный сбор семейного анамнеза. Имеет значение наличие у родственников аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе протекающих с тиреотоксикозом, а также наличие других аутоиммунных заболеваний, таких как сахарный диабет 1-го типа, первичная хроническая надпочечниковая недостаточность, коллагенозы, витилиго, алопеция, аутоиммунный гастрит и др.

Если клинически у ребенка имеются признаки гипертиреоза, диагноз должен быть подтвержден определением в сыворотке крови уровней ТТГ, а также общего и свободного тироксина (T_4).

При наличии гипертиреоза содержание ТТГ в крови значительно снижено (< 0,05 мкЕД/мл), вплоть до полного его отсутствия, уровни тиреоидных гормонов значительно повышены. Нормальная концентрация ТТГ почти всегда исключает диагноз гипертиреоза, за исключением очень редких случаев наличия ТТГ-секретирующей аденомы гипофиза.

В сомнительных случаях при нормальном уровне ТТГ следует провести тест с тиролиберином (протирелин 7 мкг/кг (не более 200 мкг) внутривенно). Отсутствие повышения уровня ТТГ после стимуляции тиролиберином подтверждает гипертиреоз.

Уровень общего T_3 следует определять в тех случаях, когда низкий (супрессированный) уровень ТТГ сочетается с нормальным уровнем свободного T_4. Около 7% детей с гипертиреозом могут иметь нормальные (или в пределах верхней границы нормы) уровни общего и свободного тироксина, тогда как уровень общего и свободного T_3 повышен.

Лабораторно подтверждает аутоиммунный характер заболевания определение в крови положительных титров АТ к тканям ЩЖ: АТ-ТГ и АТ-ТПО.

У 43% детей с ДТЗ могут определяться невысокие титры АТ-ТГ, у 65% детей — невысокие титры АТ-ТПО. Положительные титры АТ-Р-ТТГ подтверждают диагноз ДТЗ (у 89% детей).

Следующий важный этап в диагностике — ультразвуковое исследование щитовидной железы. УЗИ позволяет определить точные размеры и эхоструктуру железы, что может дать ценные указания в отношении причины гипертиреоза. При ДТЗ щитовидная железа имеет, как правило, большие размеры, однородную (гомогенную) крупноячеистую структуру, повышенную васкуляризацию.

В сомнительных случаях для исключения токсической аденомы ЩЖ, а также для дифференциальной диагностики с транзиторным гипертиреозом при аутоиммунном тиреоидите Хашимото целесообразно проведение сцинтиграфии щитовидной железы с ^{123}I либо ^{99m}Tc-пертехнетатом. При аутоиммунном, подостром тиреоидите, либо при гипертироксинемии вследствие передозировки тиреоидных гормонов, накопление радиоизотопа щитовидной железой низкое, при токсической аденоме щитовидной железы имеет место гиперфункционирующий, или «горячий» узел, тогда как высокое (более 50%) и диффузное накопление радиоизотопа подтверждает диагноз ДТЗ.

Оценка костного возраста и физического развития (скорость роста) должно быть обязательным (рутинным) обследованием при подозрении на гипертиреоз в данной возрастной группе пациентов.

Дифференциальная диагностика. Диффузный токсический зоб у детей и подростков необходимо дифференцировать с хроническим лимфоцитарным (аутоиммунным) тиреоидитом, нейроциркуляторной дистонией.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ). Общие признаки с ДТЗ: наличие зоба (при гипертрофической форме АИТ), наличие клинических и лабораторных признаков тирсотоксикоза, которые могут наблюдаться на ранних стадиях аутоиммунного процесса при попадании в кровь избытка тиреоидных гормонов вследствие распада тиреоидной ткани.

Отличия: отсутствие прогрессирования клинических симптомов тиреотоксикоза в отсутствии тиреостатической терапии, наличие в крови высоких титров АТ-ТГ и АТ-ТПО, низкие титры АТ-Р-ТТГ или полное их отсутствие. На УЗИ щитовидная железа имеет неоднородную структуру, характерно чередование участков повышенной и пониженной эхогенности, а также наличие фиброзных тяжей. При сцинтиграфическом исследовании накопление радиоизотопа щитовидной железой низкое и неравномерное.

Нейроциркуляторная дистония. Общие признаки с ДТЗ: эмоциональная лабильность, повышенная потливость, тахикардия.

Отличия: щитовидная железа не увеличена в размерах, глазные симптомы отсутствуют, нет прогрессирующей потери веса, холодные на ощупь ладони, тахикардия имеет непостоянный характер, отсутствует в состоянии покоя и во сне. При гормональном исследовании уровни тиреоидных гормонов и ТТГ в пределах возрастной нормы. По данным УЗИ щитовидная железа, как правило, нормальных размеров и эхоструктуры.

Лечение. В настоящее время существуют три возможных способа лечения ДТЗ у детей и подростков: медикаментозное, хирургическое и радиойодтерапия. Все они направлены на снижение избыточной продукции тиреоидных гормонов в щитовидной железе и устранение клинических проявлений тиреотоксикоза.

Медикаментозное лечение служит терапией выбора и всегда применяется первоначально в детском и подростковом возрасте. Основное действие тиреостатических препаратов (тионамидов) — торможение процесса синтеза тиреоидных гормонов на этапе органификации йода (соединение молекул йода с тирозиновыми остатками тиреогло-

булина) и на этапе конденсации йодтирозинов, а также подавление периферической конверсии T_4 в T_3.

Установлено, что тиростатические препараты (группа карбимазола (метимазол и тиамазол) и ПТУ) обладают также иммунносупрессивным действием, так как снижают в крови концентрации АТ-Р-ТТГ и повышают супрессорную активность Т-клеточного звена иммунитета.

Начальная доза для препаратов группы карбимазола составляет в среднем 0,8 мг/кг/сут (25 мг/сут), для ПТУ 7 мг/кг/сут (250–300 мг/сут). Препараты группы карбимазола назначаются 1 или 2 раза в день, ПТУ — каждые 8 ч. Следует избегать назначения высоких доз тиростатических препаратов у детей, поскольку частота побочных эффектов является дозозависимой.

После 4–6 недель активного лечения доза должна быть уменьшена (при улучшении клинических и биохимических показателей). Впоследствии она должна меняться каждые 4–6 недель для обеспечения нормальной тиреоидной функции, вплоть до достижения поддерживающей дозы, составляющей около 0,3 мг/кг/сут (5–10 мг/сут) для карбимазола и 50–100 мг/сут для ПТУ (примерно через 4–6 месяцев от начала лечения).

Основным лабораторным критерием, на который необходимо опираться при подборе адекватной дозы в начальной стадии лечения, должен быть уровень T_4 и T_3, достаточно быстро снижающихся (в течение 2–4 недель), тогда как ТТГ в 50% случаев может оставаться низким еще долгое время, в среднем 3,5 месяца (от 2 до 8 месяцев), несмотря на нормализацию уровня тиреоидных гормонов и исчезновение клинических признаков гипертиреоза.

С другой стороны, контроль ТТГ должен обязательно присутствовать, так как его повышенная концентрация в крови свидетельствует о передозировке тиреостатиков, приведшей к развитию лабораторного гипотиреоза, и требует снижения дозы. Серьезные побочные эффекты при применении тионамидов наблюдаются нечасто (менее чем у 1% больных). К ним относятся агранулоцитоз (уменьшение количестве лейкоцитов менее 1000 в 1 мкл или числа гранулоцитов менее 750 в 1 мкл крови), очень редко — тяжелый васкулит, токсический гепатит, апластическая анемия, тромбоцитопения. При их появлении следует немедленно отменить тиростатики. Намного чаще встречаются легкие побочные эффекты — примерно у 1–5% больных: зуд, сыпь, лихорадка, артралгии, расстройства ЖКТ и др. Несмотря на продолжение приема лекарств, эти осложнения могут спонтанно исчезнуть, однако при наличии легких побочных эффектов следует заменить один тионамид на другой, хотя вполне вероятна перекрестная реактивность на оба препарата.

β-блокаторы — неотъемлемая составная часть лечения гипертиреоза. Блокада β-адренергических рецепторов быстро устраняет некоторые проявления тиреотоксикоза (значительно быстрее, чем тиреостатики), такие как беспокойство, усталость, непереносимость жары, сердцебиение, тревога, тахикардия, повышенное АД, тремор и потливость. β-блокаторы должны назначаться в течение не более 3 месяцев в сочетании с антитиреоидными препаратами в дозе 1–3 мг/кг/сут, но не более 120 мг/сут, суточная доза делится на 3 приема.

Антагонисты β-адренорецепторов (пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол) не влияют на синтез и освобождение гормонов в ЩЖ, поэтому они не должны применяться в качестве монотерапии при ДТЗ. Следует обращать внимание на противопоказания к их применению, например, бронхиальная астма.

Параллельно с тиреостатиками при лечении гипертиреоза часто назначается левотироксин. Его предпочтительно назначать в дозе 1 мкг/кг/сут, начиная с 2–4 недель от начала лечения наряду с сохранением приема высоких доз антитиреоидных препаратов во избежание лабораторного или клинического гипотиреоза при резком падении уровня тиреоидных гормонов в крови и с целью уменьшения размеров зоба.

Медикаментозное лечение ДТЗ должно продолжаться не менее 2 лет. При благоприятном течении болезни, после 2 лет лечения следует попытаться его отменить (в противном случае следует продолжить лечение до 3–4 лет либо решить вопрос об оперативном лечении).

Если после отмены лечения рецидив не наступает в течение 1 года — можно считать, что больной находится в стойкой ремиссии, более 2,5 лет — можно считать, что больной выздоровел (однако рецидив может наступить, что очень редко, и после этого срока).

Если наступает рецидив (чаще в течение первых 6 месяцев после отмены лечения), целесообразно предложить 2-й курс медикаментозной терапии (у 26% детей, получивших стойкую ремиссию, она наступает после 2 курсов терапии). Если рецидив наступает и после второго курса медикаментозной терапии, то дальнейшая тактика зависит от возраста больного, его пожеланий (или его родителей) и тяжести гипертиреоза. Можно предложить 3-й курс медикаментозной терапии (есть случаи выздоровления после 3-го курса) либо хирургическое лечение.

По данным литературы, примерно у 17% детей и 30% подростков достигается клиническая и лабораторная ремиссия (1 год и менее) после длительности медикаментозного лечения 2–3 года. При отсутствии рецидива болезни в течение более 2,5 лет после отмены тиреостатических препаратов пациенты могут считаться полностью излеченными (в детской возрастной группе — 20%).

Прогностические признаки наступления ранней ремиссии при медикаментозном лечении ДТЗ: относительно низкий уровень тиреоидстимулирующих АТ (АТ-Р-ТТГ) в момент диагностики, положительная динамика течения заболевания уже после 4–6 месяцев терапии, а также маленькие размеры зоба до начала лечения и уменьшение его размеров до нормальных или субнормальных в процессе лечения.

Показаниями для остановки лечения служат клинический и биохимический эутиреоз, уменьшение размеров зоба, нормальный уровень ТТГ в сыворотке крови, отрицательный титр антитиреоидных АТ и к рецепторам ТТГ, нормальный ответ ТТГ на стимуляцию тиролиберином.

Хирургическое лечение. Субтотальная тиреоидэктомия, и тем более тотальная, в педиатрической практике должны осуществляться исключительно редко из-за частых послеоперационных осложнений (гипопаратиреоз), сказывающихся впоследствии на росте и развитии ребенка, а также вследствие более высокого процента рецидивов гипертиреоза по сравнению с взрослыми. К послеоперационным осложнениям относятся преходящая гипокальциемия (20%), гипопаратиреоз, повреждение возвратного гортанного нерва, нагноение раны.

Показания к хирургическому лечению ДТЗ у детей:

- исключительно тяжелые случаи, когда имеется угроза для жизни больного (например, зоб огромных размеров);
- истинная непереносимость тиреостатиков, когда в течение 3 месяцев сохраняются рвота, плохое самочувствие, не поддающаяся лечению сыпь;
- признаки тяжелых побочных реакций тиреостатиков (выраженная лейкопения);
- невозможность обеспечить адекватное медикаментозное лечение вследствие тяжелой семейной обстановки (нет контакта с больным в семье, социальные проблемы, недостаточное понимание серьезности заболевания со стороны больного и родителей, и как следствие — небрежное отношение к лечению);
- повторные рецидивы болезни после нескольких курсов правильного и регулярного медикаментозного лечения;
- сопутствующие тяжелые генетические заболевания (болезнь Дауна).

Послеоперационное течение ДТЗ у детей может быть различным. Эутиреоз наблюдается в 50–70% случаев, гипотиреоз варьирует от 30 до 45%, рецидивы гипертиреоза встречаются относительно редко (5–10%). В случае рецидива целесообразно обсудить возможность радиойодтерапии.

Лечение радиоактивным йодом. Этот метод лечения ДТЗ никогда не используется в педиатрической практике как метод первого выбора. Считается, что при лечении ^{131}I имеет место высокий риск наследуемых мутаций, бесплодия, рака щитовидной железы и лейкозов. Однако эпидемиологические исследования показывают, что этот риск ничтожен и не существует доказательств репродуктивных нарушений либо увеличения частоты врожденных уродств у женщин после полученной в детстве терапии радиойодом. Поэтому в настоящее время ^{131}I применяют для лечения тиреотоксикоза у детей во многих педиатрических клиниках США и Канады.

Показаниями к применению в Европе ^{131}I у детей служат тяжелые осложнения медикаментозного лечения тиреотоксикоза, рецидив тиреотоксикоза после субтотальной тиреоидэктомии, нежелание или невозможность соблюдать режим медикаментозного лечения и отказ от операции.

Противопоказание: зоб крупных размеров.

Осложнения радиойодтерапии: гипотиреоз (очень частое осложнение, более 80%), в случае его возникновения на ранних стадиях после проведенного лечения тяжесть зависит от дозы ^{131}I; гипопаратиреоз и гиперпаратиреоз (редкие осложнения), как правило, возникают в отдаленные сроки, поэтому после лечения следует периодически проверять уровни кальция и паратгормона в сыворотке крови.

14.3. Заболевания надпочечников у детей

Заболевания, сопровождающиеся дефицитом гормонов надпочечников

Врожденная гиперплазия коры надпочечников (ВГКН)

Этиология и патогенез. ВГКН — наследственное заболевание, обусловленное генетическим дефектом стероидогенеза в надпочечниках. Заболевание передается по аутосомно-рецессивному типу наследования.

Молекулярные аномалии, встречающиеся при данной патологии, представляют собой делеции, а также одиночные или множественные точечные мутации генов, кодирующих синтез ферментов, участвующих в стероидогенезе.

Нарушение активности любого из ферментов приводит к нарушению синтеза кортизола — главного звена патогенеза ВГКН (рис. 14.3).

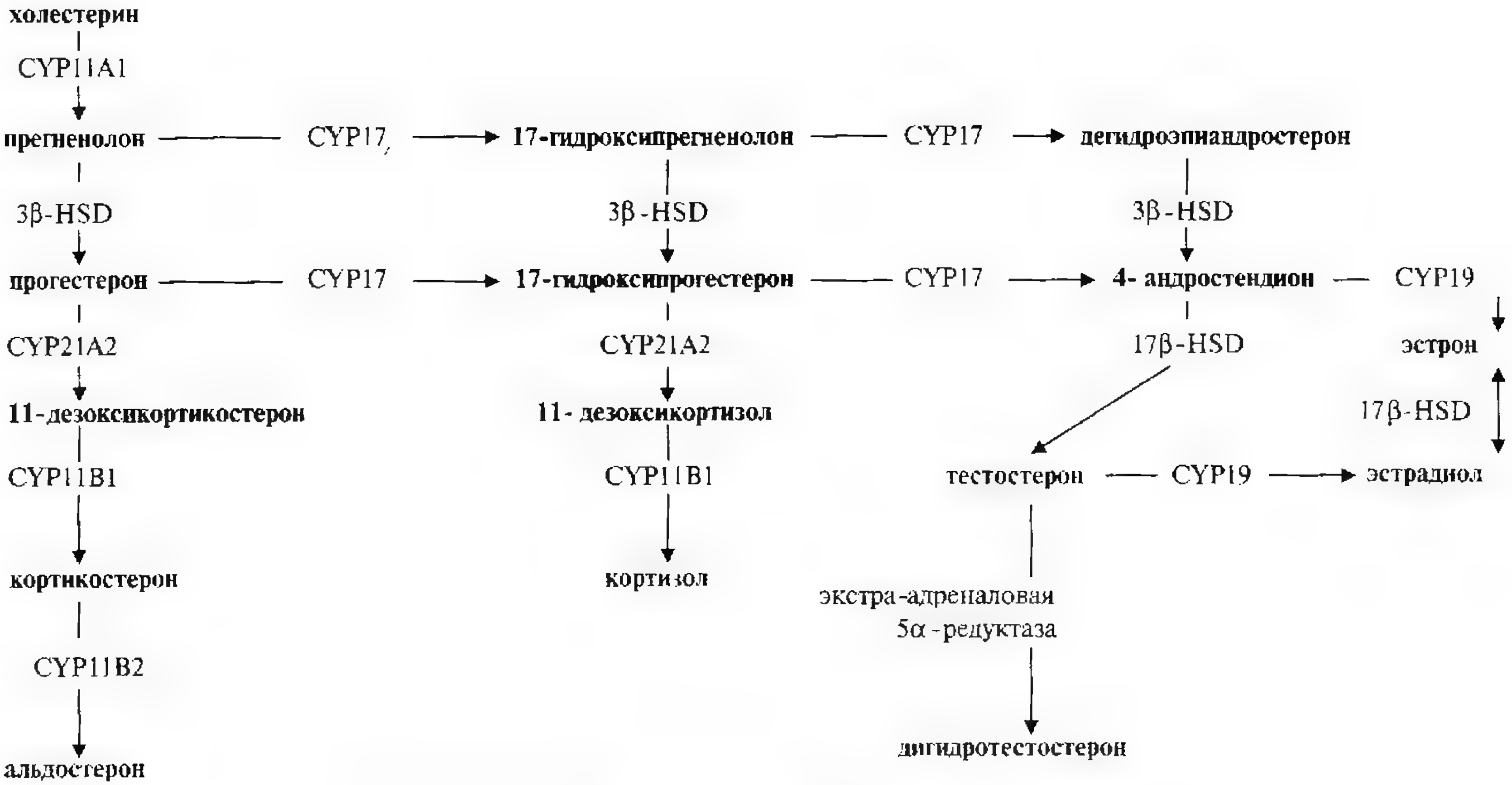


Рис. 14.3. Схема стероидогенеза в коре надпочечников

CYP11A1 — 20,22-десмолаза, CYP11B1 — 11β-гидроксилаза, CYP11B2 — 18-гидроксилаза, CYP17 — 17α-гидроксилаза, CYP19 — ароматаза, CYP21 — 21-гидроксилаза, 3β-HSD — 3β-гидроксистероиддегидрогеназа, 11β-HSD — 11β-гидроксистероиддегидрогеназа, 17β-HSD — 17β-гидроксистероиддегидрогеназа (*Miller W.L., Levine L.S.* Molecular and clinical advances in congenital adrenal hyperplasia // J. Pediatr. — 1987; 111: 1.

Некоторые из этих ферментов участвуют также в синтезе альдостерона, минералокортикоидного гормона, ответственного за поддержание натриево-калиевого баланса, а также в синтезе половых стероидов.

Постоянный дефицит кортизола, по закону обратной отрицательной связи, стимулирует секрецию АКТГ клетками передней доли гипофиза, что приводит к гиперплазии коры надпочечников, а также усилению стероидогенеза. Когда кортизол не синтезируется, стимулируется синтез тех гормонов, которые образуются на этапах, предшествующих заблокированному, а также тех, в образовании которых в норме не участвуют дефектные ферменты.

Классификация. В зависимости от того, активность какого фермента нарушена, т.е., на каком уровне стероидогенеза имеется дефект, различают несколько форм ВГКН:

- дефицит 20,22-десмолазы (*CYP11A1*) — фермента, превращающего холестерин в прегненолон и являющегося предшественником всех стероидов;
- дефицит 3-β-гидроксистероид-дегидрогеназы (*3β-HSD*) — ключевой фермент синтеза прогестерона, 17-гидроксипрогестерона и андростендиона;
- дефицит 17-α-гидроксилазы (*CYP17*) — ключевого фермента синтеза кортизола и андростендиона;
- дефицит 21-гидроксилазы (*CYP21*) — ключевого фермента синтеза кортизола и альдостерона;
- дефицит 11-β-гидроксилазы (*CYP11B1*) — ключевого фермента синтеза альдостерона, кортизола и11-гидроксиандростендиона;
- дефицит 18-гидроксилазы (*CYP11B2*) — ключевого фермента синтеза альдостерона.

Наиболее распространена форма ВГКН с дефицитом 21-гидроксилазы (92–95%). Другие известные формы болезни по частоте встречаемости распределяются следующим образом: дефицит 11-β-гидроксилазы — 2–3%, дефицит 3-β-гидроксистероид-дегидрогеназы — 2%, дефицит 17-α-гидроксилазы — 1%, дефицит 20,22-десмолазы — 1%. В зависимости от выраженности генетического дефекта различаются полные и частичные формы ВГКН. Кроме того, выделяют классические варианты болезни, проявляющиеся сразу после рождения ребенка (в неонатальном периоде), и неклассические, когда заболевание проявляется у детей в старшем возрасте, в периоде пубертата или у взрослых.

Клиническая картина и диагностика. Различные формы ВГКН характеризуются специфической клинической картиной. Синдром «потери соли», или сольтеряющий синдром, развивается в результате

дефицита минералокортикоидов, гипертензивный синдром — вследствие гиперпродукции стероидных предшественников с минералокортикоидной активностью, вирильный синдром — вследствие избытка надпочечниковых андрогенов.

Дефицит 20,22-десмолазы (липоидная гиперплазия надпочечников) — очень редкая форма ВГКН. 20,22-десмолаза, предшественник всех стероидных гормонов, присутствует как в коре надпочечников, так и в половых железах, поэтому недостаточность этого фермента приводит к дефициту всех стероидов.

Характеризуется как невирильная сольтеряющая форма. Встречается только в виде классических вариантов, т.е. синдром «потери соли» с гиперкалиемическим ацидозом и глюкокортикоидная недостаточность развиваются с первых недель жизни ребенка.

Часто данная форма болезни несовместима с жизнью (при полном генетическом дефекте), если не проводить сразу после рождения заместительную терапию глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

Мальчики рождаются с женским фенотипом, девочки имеют нормальные гениталии. Если лечение в раннем детстве было начато вовремя, в периоде пубертата у таких детей отсутствуют вторичные половые признаки из-за дефицита половых стероидов (гипергонадотропный гипогонадизм у лиц обоего пола).

Диагностика заключается в выявлении низких уровней кортизола и альдостерона в сыворотке крови, определении кариотипа, проведении генитографии, УЗИ малого таза, установлении пола ребенка (требуется хирургическое удаление мужских гонад, вагинопластика).

Дефицит 3-β-гидроксистероид-дегидрогеназы. Имеет место дефицит всех надпочечниковых стероидов, но в то же время наблюдается избыток 17-гидроксипрегненолона и дегидроэпиандростерона (слабый андроген).

По клинической картине характеризуется как смешанная сольтеряющая форма.

Встречаются как классические (редко), так и неклассические (часто) варианты болезни.

При классическом варианте наряду с часто наблюдающимся синдромом «потери соли» у девочек имеет место умеренная вирилизация при рождении (клиторомегалия и сращение половых губ), у мальчиков — недостаточная вирилизация, проявляющаяся гипоспадией, или почти нормальный женский фенотип. Для лиц обоего пола характерно отсутствие спонтанного развития вторичных половых признаков в периоде пубертата.

При неклассическом варианте у девочек имеют место преждевременное адренархе, акне, аменорея, гирсутизм, инфертильность; у мальчиков — гинекомастия и недостаточная вирилизация.

Диагностика данной формы ВГКН основывается на выявлении низких уровней кортизола и альдостерона в сыворотке крови, высоких уровней 17-оксипрогестерона (за счет превращения 17-гидроксипрегненолона в 17-гидроксипрогестерон в печени) и высоких уровней дегидроэпиандростерона в крови. Требуется также определение кариотипа, проведение генитографии, УЗИ малого таза, установление пола ребенка (при необходимости — хирургическое удаление мужских гонад, вагинопластика).

Дефицит 17-α-гидроксилазы — редкая форма ВГКН, характеризующаяся дефицитом кортизола и половых стероидов и избытком минералокортикоидов (кортикостерона, 11-дезоксикортикостерона (ДОК), 18-дезоксикортикостерона и (или) альдостерона), что проявляется гипокалиемией и высоким артериальным давлением.

Клинически данная форма ВГКН определяется как невирильная гипертензивная. Встречаются только классические варианты болезни.

У новорожденных женского пола гениталии нормальные, что затрудняет диагностику в раннем детстве, в пубертате отсутствуют половые характеристики и менструации. У новорожденных мальчиков имеет место мужской псевдогермафродитизм (от чисто женского фенотипа с наличием слепо заканчивающегося влагалища до наличия неопределенных гениталий).

Если заболевание не было диагностировано в раннем неонатальном периоде, лица мужского пола обычно воспитываются как девочки. Наличие гениталий промежуточного типа позволяет иногда воспитывать их как мальчиков.

У лиц обоего пола в периоде полового развития имеет место гипергонадотропный гипогонадизм. И у мужчин, и у женщин уменьшено или отсутствует лобковое и подмышечное оволосение.

Диагностика данной формы ВГКН основывается на выявлении высоких уровней ДОК, кортикостерона и 18-дезоксикортикостерона в сыворотке крови. Уровень альдостерона в крови обычно снижен вследствие чрезмерной секреции ДОК (слабый минералокортикоид, вызывающий гиперволемию). Активность ренина плазмы снижена или нормальная.

С целью диагностики следует также провести определение кариотипа, генитографию, УЗИ малого таза, установление пола ребенка (при необходимости — хирургическое удаление мужских гонад, вагинопластика).

Дефицит 21-гидроксилазы — самая частая причина ВГКН. Приводит к дефициту кортизола и альдостерона (в 75% случаев), а также к усиленной продукции надпочечниковых андрогенов, вызывающих вирилизацию у лиц женского пола (женский псевдогермафродитизм). По клинической картине характеризуется как вирильная сольтеряющая форма.

Классический вариант дефицита 21-гидроксилазы характеризуется наличием вирильного (у 15–25% детей) и (или) сольтеряющего (у 75–85% детей) синдромов, проявляющихся с рождения (вирилизация) или с первых недель жизни (синдром «потери соли»).

Вирилизация у девочек начинается еще во внутриутробном периоде. При рождении девочки имеют неопределенные гениталии. Часто имеет место установление неправильного пола ребенка, так как степень вирилизации у девочек может быть разной: от гипертрофии клитора с частичным сращением губно-мошоночных складок до полного сращения губно-мошоночных складок и формирования уретры, открывающейся в тело полового члена.

Новорожденные мальчики имеют нормальные гениталии, и заподозрить болезнь по клинической картине в первые дни жизни у них невозможно. Поэтому появившиеся впоследствии кризы потери соли могут быть причиной смерти вследствие стремительно развивающихся метаболического ацидоза, гиперкалиемии и гиповолемического шока.

Неклассический вариант данной формы ВГКН встречается часто. В старшем возрасте признаки избытка андрогенов проявляются сильнее как у девочек, так и у мальчиков. В препубертатном периоде наблюдаются преждевременное адренархе (у мальчиков — изосексуальное периферическое преждевременное половое развитие), ускорение темпов (скорости) роста и костного созревания, что чревато преждевременным закрытием эпифизарных зон роста и в конечном итоге низкорослостью. В периоде пубертата у девочек заболевание проявляется вирилизацией (акне и др.), гирсутизмом, нерегулярными менструациями, инфертильностью и развитием синдрома поликистозных яичников.

Диагноз недостаточности 21-гидроксилазы устанавливается, если базальные и стимулированные АКТГ (тест с синактеном, синтетическим аналогом АКТГ, 125–250 мкг внутривенно) уровни 17-гидроксипрогестерона, предшественника кортизола, и надпочечниковых андрогенов (особенно андростендиона) в сыворотке крови повышены и снижаются на фоне лечения глюкокортикоидами.

Диагноз подтверждается, если базальный уровень 17-гидроксипрогестерона > 100 нг/дл, стимулированный — > 1000 нг/дл.

В диагностике может помочь также определение уровня 17-кетостероидов в моче.

Как при легком, так и при клинически проявляющемся синдроме «потери соли» имеют место гипонатриемия и гиперкалиемия. Активность ренина плазмы повышена, периодическое определение этого показателя необходимо для оценки восполнения натрия.

Для установления пола ребенка требуется определение кариотипа. При необходимости проводятся генитография, УЗИ малого таза.

Дефицит 11-β-гидроксилазы. Данная форма ВГКН составляет 5% от всех случаев болезни. В основном проявляется в виде классического варианта, неклассические формы встречаются редко.

Клинически данная форма ВГКН определяется как вирильная гипертензивная. Как и при недостаточности 21-гидроксилазы, дефицит кортизола и избыточная секреция надпочечниковых андрогенов приводят к внутриутробной вирилизации у девочек, постнатальной гиперандрогенизации у девочек и мальчиков (см. *Дефицит 21-гидроксилазы*).

Данная форма заболевания сопровождается артериальной гипертензией в результате гиперсекреции 11-дезоксикортикостерона (ДОК), задержки натрия и воды и возрастания объема циркулирующей крови. Может наблюдаться гипокалиемия.

Иногда у таких детей развивается синдром «потери соли» в легкой степени, это происходит в том случае, когда уровень ДОК относительно низкий, а склонность к потере солей высокая, или в ходе лечения глюкокортикоидами, которые излишне тормозят ДОК.

Как и при дефиците 21-гидроксилазы, правильное лечение может обеспечить нормальный рост ребенка, его половое развитие и фертильность.

Наружные половые органы у девочек с вирилизацией поддаются хирургической коррекции.

Диагностика данной формы ВГКН основывается на выявлении высоких базальных (> 10 нг/мл) и стимулированных АКТГ (> 20 нг/мл) уровней ДОК в сыворотке крови. Уровень альдостерона в крови обычно снижен вследствие чрезмерной секреции ДОК. Активность ренина плазмы снижена или нормальная, артериальное давление высокое. Содержание андрогенов в сыворотке крови высокое. Для подтверждения диагноза определяется уровень 17-кетостероидов в моче.

Клиническая картина и гормонально-метаболические сдвиги при недостаточности 11-β-гидроксилазы характеризуются значительной изменчивостью. Далеко не всегда наблюдается сочетание артериальной гипертензии, гипокалиемии и вирилизации.

С целью диагностики следует также определить кариотип, провести генитографию, УЗИ малого таза. Важно установление пола ребенка (при необходимости — клиторопластика).

Дефицит 18-гидроксилазы характеризуется развитием клинического синдрома «потери соли» вследствие имеющегося гипоальдостеронизма.

Скрининговое обследование новорожденных. С учетом высокой вероятности некорректного установления пола при наличии вирильных форм ВГКН у девочек, а также высокой смертности новорожденных мальчиков вследствие нераспознанных вовремя сольтеряющих форм болезни было введено массовое обследование новорожденных детей для раннего выявления дефицита 21-гидроксилазы. Разработан метод определения 17-гидроксипрогестерона в капле крови из пятки доношенных новорожденных детей, нанесенной на фильтровальную бумагу (рис.14.4).

Получены результаты обследования более чем 1 млн новорожденных в США, Европе и Японии. Средняя заболеваемость всего населения в мире составляет 1:14 500 новорожденных, она может быть повышена в отдельных регионах или у определенных народов, среди которых часто встречаются кровнородственные браки. Заболеваемость в большинстве европейских стран составляет 1:13 500 новорожденных. Сольтеряющий синдром выявляется примерно у 77% больных детей.

Лечение. Основным методом лечения ВГКН является пожизненная заместительная терапия глюкокортикоидами (ГК). При необходи-

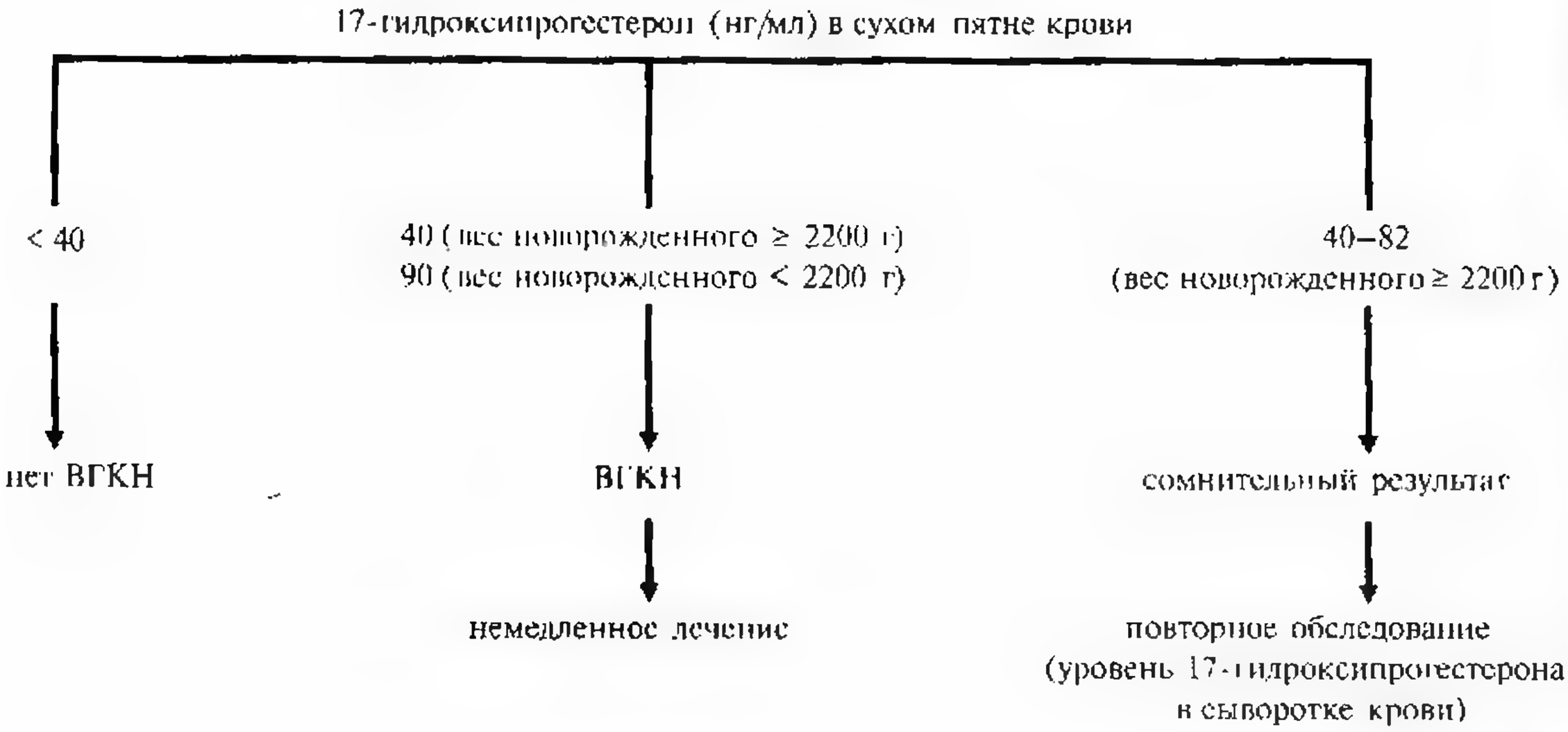


Рис. 14.4. Схема скрининга новорожденных на врожденную гиперплазию коры надпочечников

мости назначаются минералокортикоиды (МК) и регидратационная терапия с целью возмещения потери солей.

Лечение классических форм. Глюкокортикоиды. Применяются гидрокортизон, кортизона ацетат, преднизон, преднизолон и дексаметазон. Два последних препарата должны быть исключены у грудных детей и детей младшего возраста из-за их длительного периода полураспада и как следствие — супрессирующего воздействия на линейный рост скелета. В этой возрастной группе препаратом выбора должен быть гидрокортизон (100 мг кортизона ацетата = 80 мг гидрокортизона = 20 мг преднизолона = 3 мг дексаметазона).

Лечение адреналового криза включает массивную регидратационную терапию с целью возмещения потери соли, внутривенное введение глюкозы (3 мл/кг 10% декстрозы) с целью коррекции гипогликемии и парентеральное введение гидрокортизона. При наличии синдрома «потери соли» в первые дни жизни назначается регидратационная терапия: 150 мл/кг/сут 0,45–0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно. Впоследствии грудным детям с сольтеряющей формой болезни к пищевому рациону добавляют поваренную соль (1–3 г/сут) или 30% раствор натрия хлорида внутрь по 5 ммоль/кг/сут в 4 приема, чтобы восполнить дефицит натрия в организме и нормализовать активность ренина плазмы.

Парентеральное введение ГК следует начинать с введения болюса гидрокортизона сукцината однократно 100 мг/ м^2 внутривенно, затем в течение нескольких дней — по 100 мг/м^2/сут (разделить на 6 равных инъекций).

Поскольку такие большие дозы гидрокортизона обладают минералокортикоидной активностью, первоначально дополнительное замещение МК не требуется. Однако следует контролировать уровень калия в крови. Впоследствии переходят на внутримышечное введение гидрокортизона в дозе 12,5 мг/сут (2 недели).

После купирования острого состояния (адреналового криза) переходят на прием препарата внутрь (кортеф): 12–15 мг/м^2/сут в 2–3 приема при частичном дефекте с умеренными клиническими проявлениями; 15–22 мг/м^2/сут (2,5 мг/сут) при полном дефекте с выраженной клинической картиной.

Реальная потребность в ГК лишь 7–8 мг/м^2/сут, однако доза, принимаемая внутрь, должна быть удвоена, поскольку биодоступность орального препарата составляет только 50%.

Спорным остается вопрос о том, какая схема лечения предпочтительнее: назначение 2–3 равных доз в сутки или общей дозы утром или во второй половине дня.

По европейским стандартам рекомендуется обязательное назначение ГК в вечернее время. Дозу ГК необходимо увеличивать параллельно увеличению индекса массы тела, но она должна быть максимально низкой для обеспечения нормального линейного роста и созревания скелета. Доза ГК может быть высокой (> 25 мг/м^2/сут) при нарушении всасывания в ЖКТ. Если ребенку назначается преднизолон, доза должна составлять 10 мг/м^2/сут в 3 приема. Детям с вторичной надпочечниковой недостаточностью назначают меньшую дозу ГК (7–8 мг/м^2/сут), их можно принимать однократно или дважды в день. Замещение МК в данном случае не назначается.

Минералокортикоиды. Детям с сольтеряющим синдромом назначаются МК, обычно флудрокортизон (кортинеф, флоринеф) в дозе 0,05–0,2 мг/сут или 100–300 мкг/сут (у маленьких детей доза должна быть выше). МК назначаются после постановки диагноза, когда доза ГК уже снижена до поддерживающей.

Симптомы передозировки МК: отеки, повышение артериального давления, прибавка веса, гипокалиемия, снижение активности ренина плазмы.

При отсутствии компенсации болезни у детей лучше увеличить дозу МК (при отсутствии симптомов передозировки), чем ГК. Минералокортикоиды тормозят АКТГ посредством увеличения объема крови.

Очень важно помнить, что детям с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью в условиях стресса (повышение температуры тела при вирусных или инфекционных заболеваниях, оперативных вмешательствах) следует назначать так называемые «стрессовые» дозы стероидов. Поддерживающая доза ГК должна быть утроена (50 мг/м^2/сут при незначительном стрессе, и 100 мг/м^2/сут при тяжелом стрессе) на время стрессовой ситуации. Если невозможно принимать стероиды внутрь, следует назначить их парентерально (100 мг/м^2 Солукортефа), при этом обратить внимание на то, что действие данного препарата длится лишь 4 ч.

Хирургическое лечение. Для того чтобы строение наружных половых органов соответствовало полу, в котором воспитывается ребенок, или генетическому полу, проводится хирургическая коррекция наружных половых органов промежуточного типа или, иначе, неопределенных гениталий. Клиторотомия выполняется в несколько приемов, начинать хирургическое лечение следует обязательно на 1-м году жизни, желательно до 6-месячного возраста. Вагинопластика также проводится в 2 этапа: первый — в 4–6 месяцев жизни, второй — в конце пубертата.

Половые гормоны. Если ВГКН сопровождается дефицитом половых гормонов, для стимуляции развития вторичных половых признаков в пубертатном возрасте проводится заместительная терапия андрогенами или эстрогенами. Девочкам назначается заместительная терапия этинилэстрадиолом, затем циклическая заместительная терапия; мальчикам с женским фенотипом — заместительная терапия этинилэстрадиолом с 11–12 лет; мальчикам с мужским фенотипом — заместительная терапия тестостероном, если функция гонад недостаточная для развития вторичных половых признаков.

Лечение неклассических форм. В препубертатном периоде (клинические симптомы: преждевременное адренархе, ускорение роста, ускорение костного возраста): гидрокортизон — 8–12 мг/м²/сут, можно назначать дополнительно антиандрогены (флутамид — 5 мг/кг/сут (1-я неделя), 7,5 мг/кг/сут (2-я неделя), впоследствии — 10 мг/кг/сут). Спиронолактон назначать нельзя!

В пубертатном периоде (клинические симптомы: вирилизация (акне), гирсутизм, нерегулярные менструации, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), инфертильность) назначается дексаметазон — 0,25–0,5 мг/сут, дополнительно антиандрогены (см. ранее). Мальчикам с мужским фенотипом назначаются ингибиторы ароматазы: тестолактон (20 мг/кг/сут 20 мг/кг/сут (1-я неделя), 30 мг/кг/сут (2-я неделя), впоследствии — 40 мг/кг/сут).

Врожденная гипоплазия надпочечников (ВГН)

Редкое заболевание, проявляющееся, как правило, в раннем детском возрасте синдромом «потери соли» вследствие минералокортикоидной недостаточности.

Существует две формы заболевания, различающиеся между собой способом наследования. При аутосомно-рецессивной форме надпочечники имеют нормальное строение, но гипоплазированы. При Х-связанном наследовании структура адреналовых желез нарушена.

Поздние формы ВГН развиваются вследствие нарушений *DAX-1* гена (*Dosage-sensitive sex reversal-Adrenal hypoplasia congenital critical region on the X chromosome*), располагающегося на Х-хромосоме.

Надпочечниковая недостаточность при ВГН обычно манифестирует в раннем или позднем детстве. Дети имеют, как правило, симптомы дегидратации (синдром «потери соли») и гиперпигментацию. Мутации *DAX-1* гена нарушают также синтез гонадотропинов как на гипоталамическом, так и на гипофизарном уровне, в результате чего в периоде полового созревания проявляется гипогонадотропный гипогонадизм.

Семейная глюкокортикоидная недостаточность

Семейная форма дефицита глюкокортикоидов, или нечувствительность (резистентность) к АКТГ — аутосомно-рецессивное заболевание, при котором надпочечниковая недостаточность развивается вследствие неспособности надпочечников отвечать на эндогенную секрецию АКТГ.

В одних случаях заболевание обусловлено мутациями генов, кодирующих рецепторы АКТГ, так называемые меланокортин-2 рецепторы (*MCR-2*), однако описаны случаи заболевания и при неизменных *MCR-2* рецепторах. Пациенты с резистентностью к АКТГ имеют только симптомы дефицита ГК, минералокортикоидная же недостаточность при этом не развивается. Кроме умеренной гипонатриемии, электролиты крови в норме, при этом может наблюдаться снижение глюкозы крови. Такая картина электролитных нарушений характерна для вторичной надпочечниковой недостаточности, но в сочетании с очень высокими уровнями АКТГ в сыворотке крови и низкими уровнями кортизола подтверждает наличие резистентности к АКТГ. Типичный клинический симптом — гиперпигментация кожи и слизистых за счет значительного повышения уровня АКТГ.

Надпочечниковая недостаточность может сочетаться с алакримией и ахалазией — синдром три А (синдром Алгров), однако резистентность к АКТГ в данном случае обусловлена мутациями не рецепторов АКТГ, а гена *AAAS*, располагающегося на 12-й хромосоме.

Дефицит альдостерона

Причиной истинного дефицита альдостерона служит недостаточность фермента, необходимого для синтеза альдостерона.

Клинически заболевание проявляется гипонатриемией, гиперкалиемией и ацидозом.

При резистентности почек к альдостерону, так называемом псевдогипоальдостеронизме, развивается такая же клиническая картина, как и при истинном дефиците альдостерона. Дифференциальная диагностика этих двух заболеваний проводится по уровню альдостерона в плазме крови и моче, а также по уровню ренина плазмы. При истинном гипоальдостеронизме уровень альдостерона низкий, а ренина высокий. При псевдогипоальдостеронизме оба показателя высокие.

Только истинный дефицит альдостерона отвечает на заместительную минералокортикоидную терапию; при псевдогипоальдостеронизме требуется вливание физиологического раствора.

Адренолейкодистрофия (АЛД)

Это аутосомно-рецессивное заболевание, характеризующееся нарушенным перекисным окислением очень длинных цепочек жирных кислот, приводящим к демиелинизации белого вещества головного мозга и, как следствие, тяжелым неврологическим нарушениям, а также к деструкции коры надпочечников.

Существуют множественные формы заболевания, манифестирующие в разные возрастные периоды жизни — от раннего неонатального периода до периода полового созревания. Впервые заболевание может быть диагностировано у взрослых.

Чем раньше развивается заболевание, тем быстрее оно прогрессирует, и тем тяжелее клиническая картина. В детском возрасте в 10–20% случаев единственным клиническим симптомом является надпочечниковая недостаточность; такие пациенты имеют высокий риск развития неврологических симптомов позже, во взрослой жизни, так же как и пациенты с асимптоматическим течением АЛД.

Существуют также неонатальные формы болезни, которые манифестируют в раннем детстве тяжелой задержкой умственного развития, гипотонией и судорогами.

14.4. Нарушения полового развития у детей и подростков

Преждевременное половое развитие (ППР)

Состояние, характеризующееся у девочек появлением телархе (рост грудных желез) ранее 8 лет, у мальчиков — увеличением размеров яичек (объем более 4 мл или длина более 2,4 см) ранее 9 лет. Появление данных признаков у девочек в возрасте от 8 до 10 лет, а у мальчиков от 9 до 12 лет характеризуется как раннее половое развитие и чаще всего не требует какого-либо медицинского вмешательства.

Классификация:

1. Истинное ППР, когда происходит активация гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к увеличению секреции гонадотропинов (ЛГ и ФСГ), стимулирующих синтез половых гормонов.
2. Ложное ППР, обусловленное автономной (не зависящей от гонадотропинов) избыточной секрецией половых гормонов гонадами, надпочечниками, опухолями органов, продуциру-

ющих андрогены, эстрогены или гонадотропины, либо избыточным поступлением половых гормонов в организм ребенка извне.

3. Частичное ППР, или неполное, характеризующееся наличием изолированного телархе или изолированного адренархе без присутствия каких-либо других клинических признаков ППР.
4. Заболевания и синдромы, сопровождающиеся ППР.

Истинное преждевременное половое развитие. Истинное ППР всегда обусловлено преждевременным началом импульсной секреции гонадолиберина, поэтому оно бывает только изосексуальным (соответствует генетическому и гонадному полу ребенка), всегда полным, т.е. имеет место последовательное развитие всех вторичных половых признаков, а также всегда завершенным (у девочек наступает менархе, у мальчиков — вирилизация и стимуляция сперматогенеза).

Истинное ППР может быть идиопатическим (чаще встречается у девочек), когда нет явных причин ранней активации гипоталамо-гипофизарной системы (описаны семейные формы), и органическим (чаще встречается у мальчиков), когда различные заболевания ЦНС приводят к стимуляции импульсной секреции гонадолиберина.

Причинами истинного органического ППР могут быть опухоли ЦНС (глиома хиазмы, гамартома гипоталамуса, астроцитома, краниофарингиома, аденома гипофиза, арахноидальная киста), или неопухолевые повреждения головного мозга (врожденные аномалии ЦНС, неврологические нарушения, повышение внутричерепного давления, гидроцефалия, инфекции (менингит, энцефалит), травматическое повреждение мозга (ЧМТ, хирургическое вмешательство), облучение области головы и шеи (особенно у девочек), химиотерапия). Кроме того, истинное ППР может быть обусловлено поздно начатым лечением вирилизирующих форм врожденной гиперплазии коры надпочечников вследствие растормаживания секреции гонадолиберина и гонадотропинов, ранее находившихся под ингибирующим действием избытка надпочечниковых андрогенов. И, наконец, очень редкой причиной истинного ППР может быть длительно не леченный первичный гипотиреоз, при котором высокий уровень тиролиберина стимулирует не только синтез пролактина, но и импульсную секрецию гонадолиберина.

- *Клиническая картина.* Истинное ППР характеризуется последовательным развитием всех стадий пубертата, но только преждевременным, одновременным появлением вторичных эффектов действия

андрогенов (акне, смена поведения, настроения, запах тела). Менархе, в норме наступающее не ранее чем через 2 года после появления первых признаков пубертата, может появляться гораздо раньше (через 0,5–1 год) у девочек с истинным ППР.

Развитие вторичных половых признаков при истинном ППР обязательно сопровождается ускорением темпов роста (более 6 см в год) и костного возраста (опережает хронологический). Последний быстро прогрессирует и приводит к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста, что в конечном итоге проявляется низкорослостью из-за снижения потенциальных возможностей организма ребенка для конечного роста.

Ложное преждевременное половое развитие. Ложное ППР обусловлено избыточной продукцией андрогенов или эстрогенов в яичниках, яичках, надпочечниках и других органах, либо избыточной продукцией хорионического гонадотропина (ХГ) ХГ-секретирующими опухолями, либо приемом экзогенных эстрогенов или гонадотропинов (ложное ятрогенное ППР).

Так как избыточная секреция половых стероидов в данном случае не зависит от секреции гонадолиберина, ложное ППР может быть как изосексуальным (у девочек — по женскому типу, у мальчиков — по мужскому типу), так и гетеросексуальным (у девочек — по мужскому типу, у мальчиков — по женскому типу). Ложные формы ППР, в отличие от истинного ППР, незавершенные, т.е. менархе и сперматогенез не наступают (кроме синдрома Мак-Кьюна—Олбрайта и синдрома семейного тестотоксикоза, см. далее).

Наиболее частыми причинами изосексуального ложного ППР у девочек бывают эстрогенсекретирующие опухоли яичников (гранулезоклеточная опухоль, лютеома), кисты яичников, эстрогенсекретирующие опухоли надпочечников или печени (редко встречаются), экзогенное поступление гонадотропинов или половых стероидов; у мальчиков — вирилизирующие формы ВГКН (дефицит 21-гидроксилазы и 11-β-гидроксилазы), андрогенсекретирующие опухоли надпочечников или печени, синдром Кушинга (очень редкая причина), андрогенсекретирующие опухоли яичек (лейдигомы, арренобластомы, сертолиомы, эктопическая ткань надпочечников в яичке), ХГ-секретирующие опухоли (гепатобластома, забрюшинные и герминогенные (часто в головном мозге) опухоли).

Гетеросексуальное ложное ППР может наблюдаться у девочек при вирилизирующих формах ВГКН, андрогенсекретирующих опухолях яичников (арренобластома, хориокарцинома, дисгерминома, тератома), андрогенсекретирующих опухолях надпочечников (аденома,

рак) или печени, синдроме Кушинга; у мальчиков — в случае наличия опухолей, секретирующих эстрогены (аденобластомы и сертолиомы яичек).

Клиническая картина. При изосексуальной форме ложного ППР клинические симптомы такие же, как и при истинном ППР. Чем выше уровень половых гормонов, тем раньше и ярче проявляются клинические симптомы. Однако последовательность появления вторичных половых признаков может быть различной и зависит от причины ППР.

В некоторых случаях могут иметь место маточные кровотечения, при этом циклы ановуляторные, так как в данном случае отсутствует контроль со стороны гипоталамо-гипофизарной системы. Причиной отторжения эндометрия служат колебания или резкое падение уровня эстрогенов. При гетеросексуальной форме происходит гипертрофия тканей, на которые направлено действие гормона, присутствующего в избытке, и обратное развитие (атрофия) тех структур, которые в норме обычно секретируют данный гормон в пубертате. У девочек имеют место адренархе, гирсутизм, акне, гипертрофия клитора, появляется низкий тембр голоса, мужское телосложение. У мальчиков отмечаются гинекомастия и лобковое оволосение по женскому типу. При обеих формах ложного ППР всегда присутствуют ускорение роста и значительная прогрессия костного возраста.

Частичное, или неполное, преждевременное половое развитие. Преждевременное изолированное телархе. Чаще всего встречается у девочек в возрасте 6–24 месяцев, а также в 4–7 лет. Причиной данного состояния считается высокий уровень гонадотропных гормонов в крови (особенно ФСГ), что физиологично у детей до 2 лет. Фолликулостимулирующий гормон активизирует фермент ароматазу, это приводит к усиленной выработке эстрогенов из тестостерона.

Другими причинами изолированного телархе могут быть периодические выбросы эстрогенов либо повышенная чувствительность молочных желез к эстрогенам.

Клиническая картина. Пальпируются увеличенные молочные железы с одной или двух сторон. Другие вторичные половые признаки отсутствуют. При изолированном телархе скорость роста не нарушается (5–6 см в год), костный возраст соответствует хронологическому. Чаще всего процесс регрессирует самостоятельно и не требует медикаментозного вмешательства, но в то же время появившееся телархе может быть первым признаком истинного или ложного ППР, поэтому всех девочек с телархе необходимо повторно обследовать (не реже 2 раз в год). Если телархе сочетается с ускорением костного возраста, но при этом нет никаких других признаков ППР, это состояние оце-

нивается как промежуточная форма ППР и требует более тщательного наблюдения (ежеквартально) с контролем костного возраста и гормонального статуса.

Преждевременное изолированное адренархе. Появление преждевременного адренархе может быть вариантом нормы, так как известно, что созревание коры надпочечников под влиянием АКТГ у детей начинается гораздо раньше (с 6 лет), чем активизация импульсной секреции гонадолиберина, ответственной за начало пубертата.

Таким образом, преждевременно увеличивается секреция надпочечниками дегидроэпиандростерона и его сульфата, а также дельта-4-андростендиона со свойствами слабых андрогенов, предшественниками тестостерона, и стимулирующих лобковое и подмышечное оволосение.

Преждевременное изолированное адренархе, однако, может быть спровоцировано непрогрессирующими внутричерепными повреждениями, вызывающими повышенную продукцию АКТГ: гидроцефалия, менингит (особенно туберкулезный). Оно может быть также первым проявлением вирилизирующего заболевания, например поздней формы ВГКН, опухоли гонад и надпочечников.

Клиническая картина. При преждевременном адренархе имеет место, как правило, изолированное лобковое оволосение, иногда в сочетании с подмышечным оволосением. Могут иметь место также акне, резкий запах пота. Ускорения темпов роста и созревания скелета при этом не отмечается. В некоторых случаях костный возраст может незначительно опережать хронологический (не более чем на 1 год). Если нет другой патологии, прогноз благоприятный, и половое развитие завершается в нормальные сроки. При наличии вирилизирующего заболевания появляются характерные клинические признаки: у девочек — гипертрофия клитора, чрезмерное развитие мускулатуры, гирсутизм; у мальчиков — огрубение голоса, увеличение полового члена. У обоих полов наблюдается ускорение роста и костного созревания.

Заболевания и синдромы, сопровождающиеся ППР. *Синдром Мак-Кьюна—Олбрайта.* Врожденное заболевание, чаще встречается у девочек. Эндокринные нарушения, наблюдающиеся при данном синдроме, обусловлены наступающей в раннем эмбриональном периоде мутацией гена, отвечающего за синтез *G*-белка, посредством которого происходит передача сигнала от комплекса гормон—рецептор ЛГ и ФСГ на мембрану половой клетки.

Аномальный *G*-белок постоянно активизирует аденилатциклазу, что способствует автономной стимуляции половой железы и повы-

ненному синтезу половых гормонов в отсутствии контроля со стороны гипоталамо-гипофизарной системы. Посредством *G*-белка с рецепторами взаимодействуют и другие тропные гормоны (ТТГ, АКТГ, СТГ), остеобласты, меланин, гастрин и др.

Клиническая картина. Основные компоненты синдрома: преждевременное половое развитие, раннее наступление менархе у девочек (в первые месяцы жизни), пигментные пятна на коже цвета «кофе с молоком», преимущественно на одной стороне тела или лица и в верхней половине туловища, дисплазия костей, кисты в трубчатых костях. Этим симптомам могут сопутствовать и другие эндокринные нарушения: тиреотоксикоз, гиперкортицизм, гигантизм. Часто встречаются кисты яичников, представляющие нередко диагностическую трудность, и в случае прогрессии костного созревания, несмотря на проводимое лечение, иногда требуется овариэктомия. Часто поражаются печень, тимус, наблюдаются гастроинтестинальные полипы, кардиологические заболевания.

Синдром семейного тестотоксикоза. Наследственное врожденное заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу наследования с неполной пенетрантностью, проявляется только у лиц мужского пола.

Заболевание обусловлено точечной мутацией гена рецепторов ЛГ и ХГ, находящихся на клетках Лейдига. Вследствие постоянной стимуляции происходит гиперплазия клеток Лейдига, что способствует избыточной секреции тестостерона, не поддающейся контролю ЛГ.

Клиническая картина. Признаки преждевременного полового развития появляются у мальчиков в раннем детском возрасте (3–5 лет), тогда как андроген-обусловленные эффекты (акне, резкий запах пота, снижение тембра голоса) могут наблюдаться уже в 2 года. Рано активизируется сперматогенез. В зрелом возрасте у большинства мужчин с тестотоксикозом фертильность не нарушена.

Синдром Рассела–Сильвера. Врожденное заболевание, генетическая модель наследования которого неизвестна. Характерны внутриутробная задержка развития, выраженная низкорослость, множественные стигмы эмбриогенеза (маленькое треугольное «птичье» лицо, узкие губы с опущенными углами, умеренно голубые склеры, тонкие и ломкие волосы на голове), нарушение формирования скелета в раннем детском возрасте (асимметрия), укорочение и искривление V пальца кисти, врожденный вывих бедра, пятна цвета «кофе с молоком» на коже, почечные аномалии и преждевременное половое развитие с 5–6-летнего возраста у 30% детей. Причиной ППР является избыток гонадотропных гормонов.

Первичный гипотиреоз. Предполагают, что вследствие постоянно повышенной секреции ТТГ при длительно не леченном первичном гипотиреозе происходит хроническая стимуляция гонадотропных гормонов и развитие ППР, характеризующееся увеличением молочных желез и изредка — галактореей. Преждевременное адренархе и ускорение костного возраста отсутствуют. Могут наблюдаться кисты яичников.

Диагностика ППР. Обследование ребенка с ППР должно включать:

1. Тщательный сбор анамнеза:
   - точный возраст и последовательность появления вторичных половых признаков;
   - семейный анамнез — наличие у родственников особенностей роста и полового развития, наличие в семье кровнородственных браков (риск ВГКН);
   - сведения об инфекционных заболеваниях ЦНС, наличии неврологических симптомов или нарушения зрения;
   - случайный прием лекарств (контрацептивов или половых стероидов), питание ребенка.
2. Осмотр и физикальное исследование:
   - определение стадии полового развития по Таннеру;
   - антропометрические данные (вес, рост и их оценка в стандартных отклонениях), оценка скорости роста;
   - измерение артериального давления (повышается при некоторых формах ВГКН);
   - наличие симптомов гиперандрогенизации (акне, гирсутизм, увеличение клитора);
   - осмотр слизистой оболочки влагалища;
   - наличие пигментных пятен на коже;
   - присутствие симптомов гипотиреоза;
   - определение размеров печени, наличие абдоминальной массы либо массы в малом тазу при пальпации живота;
   - неврологическое обследование;
   - исследование глазного дна.
3. Лабораторная и функциональная диагностика: определение уровней гонадотропных гормонов, эстрогенов и андрогенов.

Базальные уровни ЛГ и ФСГ могут соответствовать препубертатному или пубертатному периоду. Поэтому для более точной оценки и дифференциальной диагностики различных форм ППР проводят пробу с гонадолиберином (гонадолиберин, 100 мкг/м^2 (не более 100 мкг) внутривенно). Повышение уровней ЛГ в сыворотке крови

более 6,0 нг/мл и ФСГ > 10,0 нг/мл после стимуляции гонадолиберином является диагностически значимым. При подозрении на ложное ППР исследуется секреция надпочечниковых андрогенов — уровень дегидроэпиандростерона и его сульфата в сыворотке крови и 17-кетостероидов в моче (определение концентрации дельта-4-андростендиона менее информативно, так как он вырабатывается как в надпочечниках, так и в яичниках), для исключения ВГКН, определяется уровень 17-оксипрогестерона в крови.

4. Рентгенография левой кисти с целью определения костного возраста, сравнение его с хронологическим возрастом.
5. Цитологическое исследование слизистой оболочки преддверия влагалища (в случае полового развития увеличивается относительное число поверхностных клеток).
6. Рентгенография черепа проводится при подозрении на синдром Мак-Кьюна—Олбрайта, а также при наличии неврологической симптоматики или изменений на глазном дне.
7. Рентгенография трубчатых костей — при подозрении на синдром Мак-Кьюна—Олбрайта.
8. МРТ и КТ головы — для исключения опухолей головного мозга или врожденных аномалий развития мозга.
9. УЗИ органов малого таза и брюшной полости проводится с целью определения размеров матки, яичников, надпочечников или печени.
10. Оценка функции щитовидной железы — при подозрении на гипотироз.

Дифференциальная диагностика. Истинное преждевременное половое развитие необходимо дифференцировать с ложным изосексуальным ППР и изолированным преждевременным телархе (рис.14.5).

Ложное изосексуальное ППР. Общие признаки с истинным ППР: наличие телархе у девочек ранее 8 лет или увеличение размеров яичек у мальчиков ранее 9 лет, ускорение темпов роста и костного созревания, высокие уровни половых стероидов в сыворотке крови, у девочек при УЗИ малого таза матка и яичники увеличены в размерах и соответствуют пубертатным.

Отличия: при ложном изосексуальном ППР последовательность появления вторичных половых признаков может быть различной и зависит от причины ППР, низкий уровень базальных и стимулированных гонадотропинов, возможно увеличение печени, наличие абдоминальной массы или пальпируемого образования в малом тазу, возможно наличие пигментных пятен на коже.

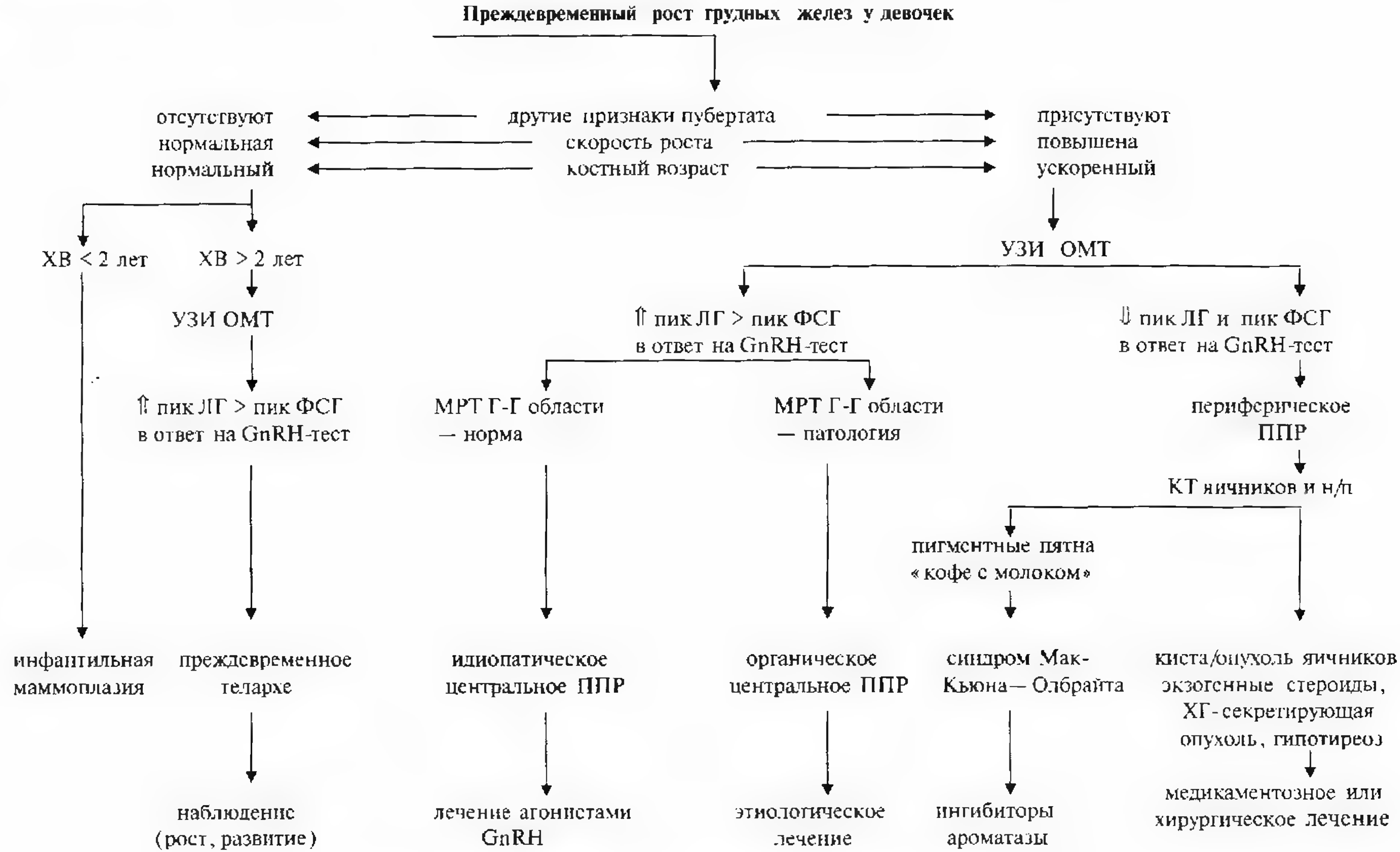


Рис. 14.5 . Схема дифференциальной диагностики ППР

Изолированное преждевременное телархе. Общие признаки с истинным ППР: пальпируются увеличенные молочные железы с одной или двух сторон.

Отличия: другие вторичные половые признаки отсутствуют, скорость роста не нарушается, костный возраст соответствует хронологическому, уровни гонадотропинов (ЛГ и ФСГ) и эстрогенов в сыворотке крови в пределах возрастных норм, при УЗИ малого таза размеры матки и яичников соответствуют нормальным препубертатным.

Ложное изо- или гетеросексуальное ППР (неклассическая форма ВГКН, опухоли гонад или надпочечников) следует дифференцировать с изолированным преждевременным адренархе.

Изолированное преждевременное адренархе. Общие признаки с ВГКН: наличие лобкового, иногда и подмышечного оволосения, могут иметь место акне, резкий запах пота, в крови -- повышенные уровни дегидроэпиандростерона и его сульфата, дельта-4-андростендиона.

Отличия от ВГКН: нормальный уровень17-оксипрогестерона в крови, отсутствие ускорения темпов роста и созревания, отсутствие характерных клинических признаков вирилизирующего заболевания: у девочек — гипертрофия клитора, чрезмерное развитие мускулатуры, гирсутизм; у мальчиков — огрубение голоса, увеличение размеров полового члена (рис.14.6).

Лечение ППР зависит от этиологии заболевания.

При истинном идиопатическом преждевременном половом развитии показано медикаментозное лечение, направленное на подавление импульсной секреции гонадотропных гормонов. С этой целью используются аналоги гонадолиберина, или гонадотропин-рилизинг гормона.

В норме гонадолиберин секретируется в гипоталамусе в импульсном режиме, что способствует активизации гонадотропных клеток гипофиза и секреции ЛГ и ФСГ. Напротив, непрерывное воздействие гонадолиберина приводит к блокированию его рецепторов на гонадотропных клетках и подавлению секреции гонадотропинов. В результате снижается секреция половых гормонов, рост и половое развитие приостанавливаются. Менструации прекращаются, вторичные половые признаки не прогрессируют или подвергаются обратному развитию. Аналоги гонадолиберина в 50—100 раз активнее природного гормона, и действие их более продолжительное, и они не вызывают побочных эффектов.

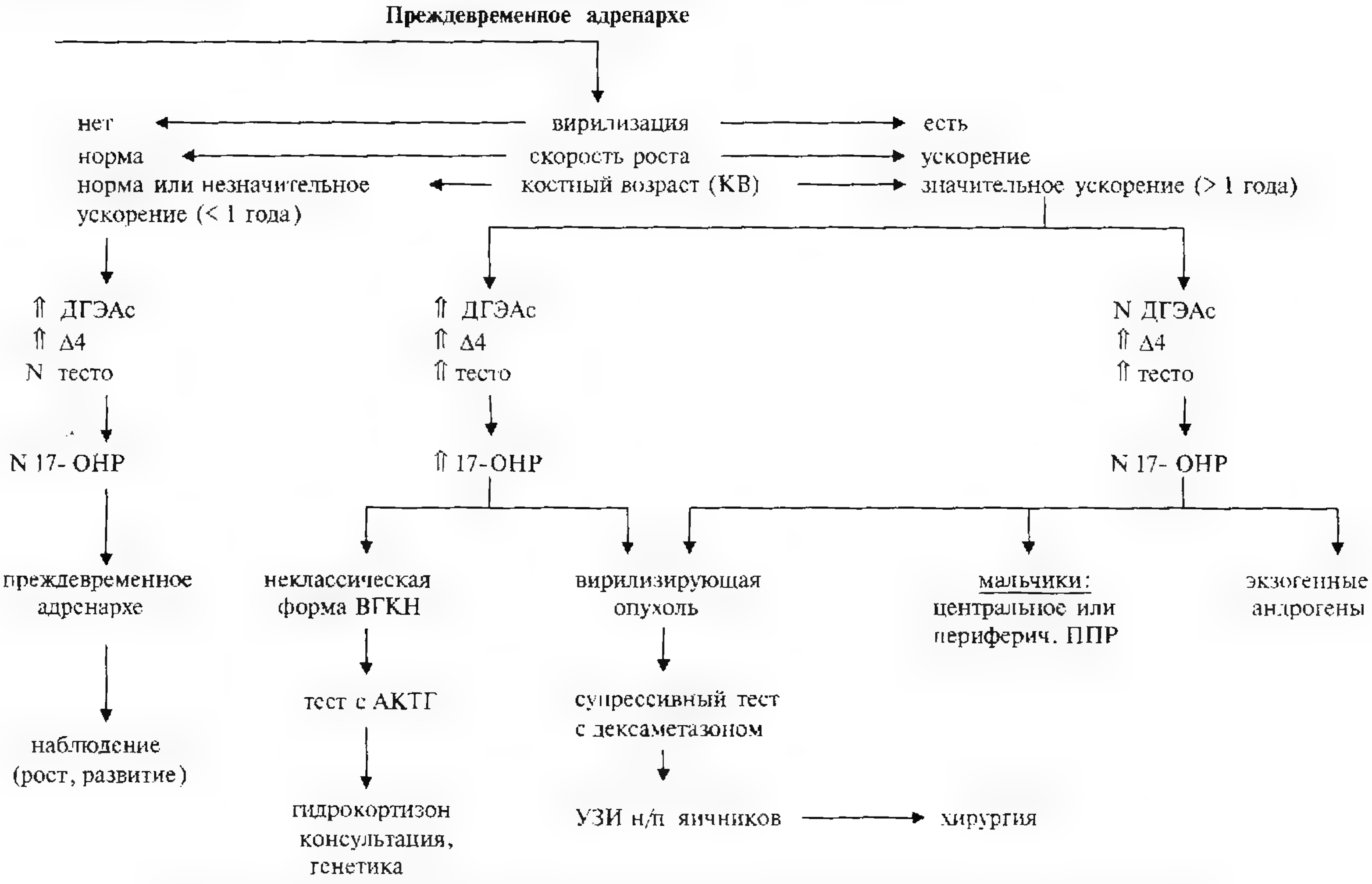


Рис. 14.6. Схема дифференциальной диагностики преждевременного адренархе

Назначаются препараты пролонгированного действия, например, диферелин по 3,75 мг (2 мл) 1 раз в месяц внутримышечно, если вес ребенка меньше 20 кг, вводится 1/2 дозы или 50 мкг/кг.

Сразу после начала лечения секреция эстрогенов резко повышается, затем резко падает, поэтому в течение 1-го месяца лечения могут возникать маточные кровотечения. Чтобы предотвратить их появление, следует назначать антиандрогены, блокирующие секрецию половых стероидов (ципротерона ацетат внутрь в дозе 100 мг/м^2/сут в 2—3 приема), наряду с аналогами гонадолиберина.

Лечение назначается сразу же после постановки диагноза и продолжается до наступления хронологического возраста нормального пубертата. Если возраст ребенка в момент диагностики граничит с возрастом наступления нормального пубертата, костный возраст опережает паспортный не более чем на 2 года и прогностический конечный рост благоприятный, лечение аналогами гонадолиберина можно сразу не назначать; в данном случае ребенок требует тщательного наблюдения (ежеквартально). Во время лечения ребенок должен наблюдаться детским эндокринологом 1 раз в 6 месяцев. При каждом посещении врача следует оценивать скорость роста, костный возраст, стадию полового развития, уровни половых гормонов и гонадотропинов в сыворотке крови, а также 1 раз в 6 месяцев проводить пробу с гонадолиберином, 1 раз в год — УЗИ малого таза.

Изолированное преждевременное телархе или адренархе медикаментозного лечения не требуют. Необходимы только повторные осмотры (каждые 3—6 месяцев) с определением скорости роста и костного возраста.

При наличии гормонально-активных опухолей ЦНС, гонад или надпочечников, а также эктопических опухолей, продуцирующих хорионический гонадотропин, требуется хирургическое лечение. В случае первичного гипотиреоза назначается заместительная терапия тиреоидными гормонами с целью подавления избыточной секреции ТТГ.

При ВГКН требуется заместительная терапия кортикостероидами.

При синдроме Мак-Кьюна—Олбрайта или синдроме семейного тестотоксикоза этиологические методы терапии не разработаны. Применение аналогов гонадолиберина бессмысленно, поскольку секреция половых стероидов не связана с избытком гонадотропных гормонов. Поэтому для лечения используются антиандрогены (медроксипрогестерона ацетат внутрь в дозе 10—100 мг/сут или 100—150 мг внутримышечно 1 раз в 2 недели; ципротерона ацетат внутрь в дозе 100 мг/м^2/сут в 2—3 приема); при тестотоксикозе — спиронолактон 1 мг/кг/сут в 2 приема в сочетании с ингибиторами ароматазы, фермента, превра-

щающего тестостерон в эстрогены (тестолактон 5 мг/кг/сут внутрь, в 3 приема, дозу постепенно увеличивают до 10 мг/кг).

Задержка полового развития (ЗПР)

Состояние, характеризующееся отсутствием у девочек роста грудных желез в возрасте 14 лет и старше, у мальчиков — отсутствием роста в размерах яичек в возрасте 15 лет и старше. В более ранние сроки говорить об истинной задержке пубертата некорректно.

Появление первых признаков полового развития у девочек в возрасте от 13 до 14 лет, а у мальчиков — от 14 до 15 лет характеризуется как позднее половое развитие и не требует медицинского вмешательства, однако желательно проведение первичного обследования с последующим тщательным наблюдением ребенка.

Если половое развитие началось своевременно, но менструации не наступают в течение 5 лет, говорят об изолированной задержке менархе. Если речь идет об истинной задержке полового развития, это вовсе не означает наличия патологического процесса.

У 95% детей имеет место конституциональная задержка пубертата, в остальных 5% случаев ЗПР обусловлена, скорее, тяжелыми хроническими заболеваниями, чем первичной эндокринной патологией.

Классификация:

1. Простая задержка пубертата.
2. Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм.
3. Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм.

1. *Простая задержка пубертата*

Наиболее часто встречается среди всех возможных причин задержки полового развития (95%), особенно у мальчиков. *Этиология и патогенез.* Простая задержка пубертата может быть генетической (конституциональной) или вследствие следующих причин:

- не леченной эндокринной патологией (гипотиреоз или изолированный дефицит гормона роста, появившиеся в возрасте нормального пубертата);
- тяжелыми хроническими или системными заболеваниями (кардиопатия, нефропатия, заболевания крови, печени, хронические инфекции, психогенная анорексия);
- чрезмерными физическими нагрузками (особенно у девочек);
- наличием хронического эмоционального или физического стресса;
- недостаточным питанием.

Наибольший удельный вес занимает генетическая, или конституционально-обусловленная, задержка полового развития. Не является патологическим процессом, т.е. заболеванием. Представляет собой временное состояние, обусловленное общей задержкой созревания, т.е. в одинаковой степени имеет место задержка роста, костного возраста и пубертата. В большинстве случаев это состояние не требует заместительной терапии половыми гормонами.

Клиническая картина. Чаще встречается у мальчиков. Клинически характеризуется отсутствием признаков полового развития, задержкой роста (родители отмечают замедление скорости роста, начиная с 10–11 лет, иногда даже раньше), задержкой костного возраста.

Наилучший клинический критерий, подтверждающий наличие простой, а не патологической задержки полового развития — полное соответствие костного возраста ребенка тому хронологическому возрасту, которому соответствует его настоящий рост.

Другой очень верный клинический критерий — степень созревания наружных половых органов, т.е. размер яичек, который в случае простой задержки (2,2–2,3 см в длину) граничит с нормальными размерами, характеризующими начало полового созревания (табл.14.6).

Диагностика. Тщательный сбор семейного анамнеза, как правило, выявляет наличие позднего пубертата у кого-либо из родственников (60–90%), чаще всего у одного из родителей. При отсутствии вторичных половых признаков в возрасте 13,5 лет у мальчиков и 11 лет у девочек проводится базовое обследование: определение скорости роста, костного возраста, кариотипа, а также рентгенография турецкого седла с целью исключения краниофарингиомы.

Для проведения более глубоких исследований целесообразно подождать до наступления предельного возраста нормального пубертата. Если в эти сроки вторичные половые признаки не появляются, необходимо углубить обследование.

Проводится гормональное обследование: определение базальных уровней гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), половых стероидов (тестостерон, эстрадиол) и надпочечниковых андрогенов (дегидроэпиандростерон) в сыворотке крови, исследование секреции гонадотропинов во время ночного сна, проведение теста с гонадолиберином.

Наиболее диагностически информативен тест с ХГ. Он основан на стимуляции клеток Лейдига в яичках, вырабатывающих тестостерон. Существует две разновидности теста (короткий и пролонгированный).

Таблица 14.6

Размеры яичек и полового члена в разные возрастные периоды*

Годы	Яички		Половой член	
	длина × ширина, мм	**объем (±SD), мл**	**длина (±SD), см**	**окружность (+SD), см**
Новорожденный	19 × 12	1,6 ± 0,4	3,5 ± 0,4	3,3 ± 0,3
1–9	15 × 10	1,0 и менее	4–6	3,6 ± 1,4
10	18 × 11	1,2 ± 0,4	6,2	4,5
11	20 × 14	1,8 ± 0,8	6,5	4,7
12	23 × 18	4,0 ± 2,7	7,1	5,0
13	30 × 23	7,0 ± 4,5	8,7	5,7
14	34 × 25	10,8 ± 5,8	9,7	6,8
15	36 × 26	12,8 ± 5,4	11,8	7,6
16	38 × 27	14,4 ± 4,5	12,5	7,9
17	40 × 28	17,6 ± 4,0	13,2	8,4

* Средние значения; в скобках — диапазон колебаний (*Saenger P., Pediatr J.* 1984.— Vol. 104. —P. 1–17).

Короткий тест: ХГ внутримышечно по 1500 МЕ через день (всего 3 инъекции) или по 2000 МЕ ежедневно в течение 3 дней, определение тестостерона в сыворотке крови до начала теста и на следующий день утром (строго через 24 ч) после последней инъекции ХГ.

Пролонгированный тест: ХГ внутримышечно по 1500 МЕ через день (всего 7 инъекций), определение тестостерона в сыворотке крови до начала теста и на следующий день утром (строго через 24 ч) после последней инъекции ХГ.

В норме отмечается достоверное повышение уровня тестостерона в сыворотке крови в 5—10 раз. Если на короткую пробу достоверного ответа не последовало и имеются сомнения, можно выполнить пролонгированную. После проведения данного теста возможно спонтанное наступление пубертата.

Дифференциальная диагностика. Простую задержку полового развития следует дифференцировать с патологической задержкой, обусловленной первичным либо вторичным гипогонадизмом.

Общие признаки: отсутствие вторичных половых признаков.

Отличия: для дефицита гонадотропных гормонов характерны нормальный рост и нормальная скорость роста; при простой за-

держке пубертата и при вторичном гипогонадизме содержание гонадотропинов и половых стероидов в сыворотке крови соответствует нормальным препубертатным уровням, что не позволяет их дифференцировать.

Тем не менее, когда речь идет о мальчиках, уровень тестостерона может быть при простой задержке на верхней границе нормы для детей вне пубертата (0,3–0,4 нмоль/л), тогда как при патологической задержке его цифры очень низкие.

При проведении теста с гонадолиберином отмечается нормальный препубертатный тип ответа, что также не позволяет отличить простую задержку пубертата от гипофизарной недостаточности.

У большинства больных с вторичным гипогонадизмом базальный уровень пролактина низкий, как и при простой задержке пубертата, однако после стимуляции тиролиберином в случае гипогонадизма он не изменяется.

Секреция гонадотропинов во время ночного сна будет нормальной при простой задержке пубертата, т.е. наблюдаются пики ФСГ и ЛГ, при гипофизарном дефиците гонадотропинов пики ФСГ и ЛГ отсутствуют.

При простой задержке пубертата тест с хорионическим гонадотропином выявляет достоверное 5–10-кратное повышение уровня тестостерона в сыворотке крови. При гипогонадизме данный тест отрицательный.

Лечение при простой задержке полового развития чаще всего не требуется. Однако иногда во избежание нежелательных психологических последствий, особенно для мальчиков, целесообразно назначение заместительной терапии малыми дозами половых стероидов.

Начинать лечение у мальчиков можно не ранее 15 лет: пролонгированные препараты тестостерона вводятся внутримышечно по 25 мг 1 раз в 2 недели, или по 50–100 мг 1 раз в месяц, пероральные — по 20–40 мг/сут ежедневно.

Лечение под контролем уровня тестостерона в сыворотке крови может длиться до 1 года, но чаще всего достаточно 3–4 месяца для того, чтобы добиться роста яичек и увеличения содержания тестостерона в крови до нормальных пубертатных уровней. После появления первых признаков наступления пубертата (объем яичек более 4 мл) лечение можно прекратить и дать возможность ему развиваться самостоятельно.

Альтернативным лечением для стимуляции роста, но отнюдь не для улучшения сексуальных характеристик, может быть назначение

малых доз пероральных анаболических стероидов: оксандролон по 1,25–2,5 мг/сут (0,05–0,1 мг/кг/сут) в течение 3–4 месяцев.

У девочек простая задержка полового развития встречается крайне редко. В этом случае лечение эстрогенами целесообразно начинать только после 14,5 лет и в малых дозах. Назначается этинилэстрадиол по 2 мкг/сут ежедневно в течение 3 месяцев. Как правило, впоследствии пубертат наступает спонтанно.

2. *Первичный (гипергонадотропный) гипогонадизм*

Развивается вследствие дефекта на уровне половых желез. Различают врожденный и приобретенный первичный гипогонадизм. *Врожденный первичный гипогонадизм* имеет место при следующих заболеваниях:

- дисгенезия гонад (неполное или неправильное формирование гонад внутриутробно), может сочетаться с хромосомными нарушениями (синдром Шерешевского—Тернера (кариотип 45,ХО), синдром Клайнфельтера (кариотип 47,ХХУ);
- врожденные синдромы, не связанные с хромосомными нарушениями (более 20 синдромов, сочетающихся с гипергонадотропным гипогонадизмом, например, синдром Нунан и др.);
- врожденный анорхизм (отсутствие яичек);
- истинная дисгенезия гонад (фенотип женский, кариотип 46,ХХ или 46,ХУ, наличие дефектной половой хромосомы, вследствие чего гонады представлены в виде рудиментарных тяжей);
- генетические нарушения продукции ферментов, участвующих в синтезе половых гормонов;
- нечувствительность к андрогенам вследствие генетических нарушений рецепторного аппарата, когда гонады функционируют нормально, но периферические ткани их не воспринимают (синдром тестикулярной феминизации, фенотип женский или мужской, но с гипоспадией и микропенией).

Приобретенный первичный гипогонадизм может развиваться вследствие радио- или химиотерапии, перенесенной травмы гонад или после оперативных вмешательств на гонадах, вследствие аутоиммунных заболеваний или перенесенных инфекций гонад, а также в результате не леченного крипторхизма. Клиническая картина при данном типе задержки полового развития зависит непосредственно от причины гипогонадизма. Вторичные половые признаки либо полностью отсутствуют, либо присутствует оволосение на лобке вследствие своевременного нормального созревания надпочечников, однако, как правило, выражено оно недостаточно. Полное отсутствие гонад или их умень-

шенные размеры клинически видимы только у мальчиков, тогда как у девочек для постановки диагноза дисплазии гонад необходим ряд дополнительных обследований.

2.1. *Врожденный первичный гипогонадизм*

2.1.1. Дисгенезия гонад, сочетающаяся с хромосомными нарушениями

Синдром Шерешевского—Тернера. Синдром дисгенезии гонад у девочек, впервые описан Генри Тернером в 1938 г. Встречается примерно у 1:2000 новорожденных девочек. Определяется сочетанием характерных физических признаков с полным или частичным отсутствием второй половой хромосомы, на которой в норме расположен ген, отвечающий за формирование и дифференцировку гонад внутриутробно.

Набор хромосом — 45,XO (57%) или различные формы мозаицизма: изохромосома 46,X (Xq) — 17%, 45,XO/46,XX или 45,XO/47,XXX и др. — 12%; 45,XO/46,XY — 4%.

Фенотип при рождении женский, однако больные генетически бесполы, так как яичники представлены в виде рудиментарных тяжей, состоящих из соединительной ткани, овариальноподобной стромы и интерстициальных клеток, напоминающих клетки Лейдига (фолликулов, как правило, нет).

Клиническая картина. Клинические симптомы очень разнообразны и зависят от возраста выявления заболевания. В период новорожденности диагноз можно заподозрить при наличии выраженных отеков стоп и кистей, аномалий левых отделов сердца, особенно коарктации аорты или гипопластического левого сердца, низкой линии роста волос, низко расположенных ушных раковин, маленькой нижней челюсти.

В препубертатном периоде наблюдают заметное, ничем не необъяснимое отставание в росте, значительно повышенный уровень ФСГ в сыворотке крови (в возрасте до 3 лет), наличие одного из дисморфических симптомов (стигм): короткая шея с характерными крыловидными складками на боковой поверхности, низкая линия роста волос на затылке, торчащие низко посаженные уши, маленькая нижняя челюсть, широко расставленные соски, деформация грудной клетки, множественные пигментные пятна, птоз, косоглазие, страбизм, короткая 4-метакарпальная косточка, вальгусная девиация локтевых суставов, изменения ногтей (короткие, поперечно исчерченные, утолщенные у основания).

В пубертатном периоде клиническим проявлением синдрома служат необъяснимая низкорослость и отсутствие развития вторичных половых признаков в возрасте 13 лет: молочные железы не развивают-

ся, не происходит пубертатных изменений сосков и ареол, характерны втянутые и широко расставленные соски, вторичное оволосение бывает только на лобке. Большие и малые половые губы гипопластичны, матка обычно недоразвита и определяется в виде тяжа, менархе не наступает (первичная или вторичная аменорея с высоким уровнем ФСГ).

В случае мозаичных вариантов могут наблюдаться спонтанное увеличение молочных желез, появляться менструальноподобные кровотечения (10–20% девочек могут иметь спонтанный пубертат, у 2–5% спонтанно наступают менструации, и в 1% случаев может даже наступать беременность, что связано с присутствием дисгенезивных, но обладающих некоторой функциональной потенцией яичников).

Особой формой дисгенезии гонад, разновидностью синдрома Шерешевского—Тернера, является так называемая «смешанная дисгенезия гонад» (кариотип 45,XO/46,XY), при которой у пациентов имеет место сочетание рудиментарных яичников и фаллопиевых труб с дисгенезивным яичком. Фенотипически такие пациенты, как правило, выглядят как женщины с гипертрофированным клитором или как вирилизированные женщины, крайне редко как мужчины с недостаточной вирилизацией и наличием гипоспадии или даже как внешне нормальные мужчины, но с крипторхизмом. Все пациенты с таким набором хромосом к 20–30 годам имеют повышенный риск (9–25%) развития неоплазии в гонадах (гонадобластома, карцинома или дисгерминома) из-за наличия дефективной Y-хромосомы и, как следствие, дефективных яичек. В случае женского фенотипа или мужского, но с наличием неопределенных гениталий (гипоспадия), требуется гонадэктомия. Тактика ведения фенотипически нормальных мужчин с подобным набором хромосом остается неясной, так как большинство таких случаев не диагностируются и истинная частота неоплазии у данной группы мужчин неизвестна. Всем мальчикам с подобным кариотипом рекомендуется проводить биопсию яичек.

Синдром Шерешевского—Тернера часто сочетается с пороками левых отделов сердца (дефект аортального клапана — 30%, коарктация аорты — 10%); с пороками развития почек (риск инфекций мочевыводящих путей, гидронефроза почки); с артериальной гипертензией (даже при отсутствии сердечных или почечных пороков развития); с остеопорозом; врожденным вывихом тазобедренных суставов; сколиозом (10%); первичным гипотиреозом на фоне аутоиммунного тироидита (10–30%). У таких пациентов имеется повышенный риск ожирения и нарушения толерантности к глюкозе (явный сахарный диабет встречается редко). Умственное развитие при синдроме Шерешевского—Тернера, как правило, не страдает.

Постановка диагноза основана на наличии низкорослости (все девочки с необъяснимой низкорослостью должны подвергаться обязательному определению кариотипа), дисморфических стигм (минимум двух), характерного кариотипа, очень высоких уровней ФСГ, ЛГ и низких уровней эстрогенов в сыворотке крови (их определение целесообразно только в возрасте нормального пубертата), данных УЗИ малого таза (выявляются инфантильные внутренние половые органы, метод полезен в случае кариотипа 45,ХО/46ХУ с целью выявления дефективной мужской гонады).

Эхокардиографию, УЗИ почек и щитовидной железы необходимо проводить всем больным в момент постановки диагноза синдрома Шерешевского—Тернера.

Исследование функционального состояния щитовидной железы (ТТГ, T_3, T_4, титр антител к тиреоглобулину и ТПО) и глюкозотолерантный тест (ГТТ) должны быть ругинными методами обследования.

Лечение гормоном роста (ГР) показано при росте менее чем минус 2 сигмы по кривой роста для здоровых девочек или ниже медианы по кривой роста для девочек с синдромом Шерешевского—Тернера, а также, если скорость роста замедлена независимо от фактического роста.

Начинать лечение ГР нужно как можно раньше, желательно с 2-летнего возраста. Для девочек в возрасте до 9—12 лет рекомендуется монотерапия рекомбинантным ГР в дозе 0,05 мг/кг/день. Для более старших по возрасту девочек рекомендуется назначать дополнительно малые дозы анаболических стероидов (оксандролон в дозе 0,0625 мг/кг/день).

Лечение ГР должно продолжаться до достижения удовлетворительного роста (выше 150 см) или до достижения костного возраста 14 лет и более, или если скорость роста пациентки за последний год составила менее 2,5 см.

Принятие решения о начале заместительной терапии эстрогенами зависит от возраста, стадии полового развития (есть или нет), степени низкорослости и личного желания пациента. Наиболее приемлемым паспортным возрастом (ПВ) для начала гормональной терапии считается 13—14 лет, но не ранее ПВ — 12 лет, или КВ — 11 лет.

Лечение эстрогенами начинают с маленьких доз, что позволяет предотвратить быстрое закрытие зон роста и тем самым способствует улучшению прогноза для окончательного роста. Назначают этинил-эстрадиол ежедневно внутрь по 2 мкг/сут (0,05—0,1 мкг/кг/сут) в течение первых 6—12 месяцев лечения. Доза должна постепенно увеличиваться в течение 2—3 лет до 20—30 мкг/сут (0,2—0,3 мкг/кг/сут). В дальнейшем лечение проводится по циклической схеме в сочетании с медроксипрогестероном (с целью предотвращения развития эндометриоза или

аденокарциномы матки, часто встречающихся при длительной монотерапии эстрогенами).

Примерно через 1 год от начала лечения эстрогенами начинают циклическую терапию эстрогенами и прогестагенами. Схема циклической терапии: эстрогены (12,5–25 мкг/сут) с 1-го по 23-й день каждого месяца, медроксипрогестерона ацетат (5–10 мг/сут) добавляют с 15-го по 23-й день, с 24-го дня и в течение 5 дней — прекращение лечения, что способствует началу менструального периода.

Использование комбинированных эстрогенов имеет более мягкий эффект, особенно при сочетанной циклической терапии, начинают с дозы 0,3 мг/сут ежедневно в течение 3–6 месяцев, постепенно дозу увеличивают до 0,625–1,25 мг/сут. Можно применять контрацептивы с низким содержанием эстрогенов.

Большие дозы эстрогенов назначать не рекомендуется из-за большого риска быстрого закрытия зон роста, к тому же они не способствуют развитию и росту грудных желез в большей степени.

Синдром Клайнфельтера. Встречается с частотой 1:1000 новорожденных мальчиков, риск патологии увеличивается с возрастом матери. Данный синдром — наиболее часто встречающееся сочетание хромосомных нарушений (кариотип 47,ХХУ) с мужским гипогонадизмом (вследствие гиалинизации семенных канальцев) и бесплодием (в связи с отсутствием сперматогенеза, несмотря на то что подвижные сперматозоиды иногда определяются в эякуляте).

Клиническая картина разнообразна: от выраженной феминизации до полной вирилизации.

До наступления пубертата клинические симптомы скудные, могут наблюдаться лишь двухсторонний криптorхизм, микропения и гипоспадия. В период пубертата может наступить спонтанное развитие вторичных половых признаков, однако часто наблюдается задержка пубертата.

Постоянный клинический симптом — наличие маленьких гонад, размеры которых, однако, необходимо тщательно измерять. Для больных характерны высокорослость, евнухоидные пропорции тела, ожирение (30–50% больных) по женскому типу, гинекомастия в 60% случаев (опасность развития канцера груди в 20 раз выше, чем у нормальных мужчин), снижение роста волос на лице и теле, умственная отсталость. Имеет место частое сочетание данной патологии с сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, легочными заболеваниями и варикозным расширением вен. При наличии мозаицизма 46ХУ/ 47ХХУ клинические симптомы выражены в меньшей степени, пациенты могут иметь нормальный размер яичек и быть фертильны-

ми. При мозаицизме 48XXYY больные имеют очень высокий рост, значительную умственную отсталость и ярко выраженные симптомы классической формы синдрома Клайнфельтера.

Диагностика основывается на клинической картине, наличии характерного кариотипа, высоких уровней гонадотропинов в крови в период полового развития (ФСГ постоянно высокий, ЛГ может быть в пределах нормальных взрослых норм или слегка повышен в зависимости от функционального состояния клеток Лейдига). Содержание тестостерона в сыворотке крови значительно снижено, однако у 25% больных имеются нормальные уровни тестостерона, указывающие на существующий резерв на уровне гонад. Соотношение эстрогенов к тестостерону повышено постоянно вследствие повышения периферической конверсии тестостерона в эстрогены, что и способствует развитию гинекомастии в периоде полового созревания.

Лечение. Назначается заместительная терапия производными тестостерона пролонгированного действия (омнадрен — 250 мг, сустанон — 250 мг) 1 раз в 3–4 недели внутримышечно. Начальная доза 50 мг в месяц в течение 1 года, затем 100 мг в месяц еще 1 год. В дальнейшем по 250 мг ежемесячно в течение всей жизни.

2.1.2. Врожденные синдромы, не связанные с хромосомными нарушениями

Многие полидисморфические синдромы включают в себя гипогонадизм. Основные клинические проявления данных синдромов — низкорослость, умственная отсталость и глазная патология.

Наиболее часто встречается **синдром Нунан** (1:8000 новорожденных). Заболевание спорадическое, но возможен аутосомно-доминантный тип наследования.

Клиническая картина. По клинической картине данный синдром очень близок к синдрому Шерешевского—Тернера, но с нормальным мужским или женским кариотипом, т.е. может встречаться у обоих полов. Конечный рост — 162 см у мальчиков, 152 см у девочек. Имеют место множественные стигмы эмбриогенеза (см. *синдром Шерешевского—Тернера*), выраженная низкорослость, нормальные гениталии и половое развитие у девочек, крипторхизм и задержка пубертата у мальчиков, фертильность сохранена у обоих полов. Так же как и при синдроме Шерешевского—Тернера, у таких пациентов имеют место множественные пороки развития внутренних органов (пороки правых отделов сердца, миокардиопатия). Задержка умственного развития встречается у 50%, часто синдром сочетается с нейрофиброматозом (наличие пятен «кофе с молоком» на коже).

2.1.3. **Врожденный анорхизм**

Очень редкая патология (1:20 тыс. родившихся мальчиков). Составляет всего лишь 3–5% от всех случаев крипторхизма. В период новорожденности характеризуется отсутствием яичек в мошонке при наличии нормально развитого полового члена у лиц с кариотипом 46, ХУ.

Считается, что данная патология развивается вследствие возможной регрессии (атрофии) гонад на поздних этапах внутриутробной жизни, уже после окончания процесса половой дифференцировки. Причины регрессии точно не известны, однако предполагают возможность травмы (перекрута) яичек или сосудистых нарушений. Ребенок при рождении в этом случае имеет мужской фенотип. Если агенезия яичек наступила вследствие нарушений синтеза тестостерона на 9–11 неделях гестации, фенотип у ребенка при рождении будет женский.

Диагностика. При мужском фенотипе анорхизм при рождении часто принимают за крипторхизм. Для дифференциальной диагностики необходимо провести тест с хорионическим гонадотропином (ХГ): 100 МЕ/кг внутримышечно однократно. Уровень тестостерона в сыворотке крови определяется до начала теста и через 72–96 ч после инъекции ХГ. В случае анорхизма тест будет отрицательным (отсутствие повышения уровня тестостерона в сыворотке крови), что свидетельствует об отсутствии тестикулярной ткани. В случае крипторхизма, даже если присутствует только одно яичко, тест будет положительным (5–10-кратное повышение уровня тестостерона в сыворотке крови). Если тест слабо положительный, необходим поиск гонады (УЗИ брюшной полости или лапароскопия), так как имеется высокий риск малигнизации.

В период пубертата основным клиническим проявлением данного синдрома служит отсутствие вторичных половых признаков, роста полового члена и отставание костного возраста. Подмышечное и лобковое оволосение может присутствовать вследствие нормальной секреции надпочечниковых андрогенов. Гонадотропины (ЛГ, ФСГ) повышены, тестостерон очень низкий, уровень надпочечниковых андрогенов соответствует имеющемуся костному возрасту.

Нельзя запаздывать с началом лечения во избежание развития евнухоидных пропорций тела. Назначаются производные тестостерона внутримышечно. Начальная доза 50 мг в месяц в течение 1 года, затем 100 мг в месяц еще 1 год и по 250 мг ежемесячно в течение всей жизни.

Возможна хирургическая имплантация тестикулярных протезов после достаточного развития мошонки, достигнутого гормональной терапией.

2.1.4. **Истинная (чистая) дисгенезия гонад**

Редкое заболевание, частота встречаемости 1:25 тыс. новорожденных детей. Кариотип может быть как мужским (46,XX), так и женским (46,XY). Заболевание обусловлено точечными мутациями генов на X-хромосоме (при кариотипе 46,XX) или мутацией гена *SRY* (регион Y-хромосомы, определяющий пол), находящегося на Y-хромосоме (при кариотипе 46,XY).

Клинически заболевание характеризуется полным отсутствием гонад или наличием рудиментарных у индивида, имеющего нормальный женский фенотип, нормальный рост и не имеющего никаких стигм. Иногда патологии сопутствует глухота. Характерно отсутствие молочных желез. Молочные железы могут быть развиты на фоне первичной аменореи.

ФСГ и ЛГ очень высокие. При кариотипе 46,XX заболевание чаще носит семейный характер (аутосомно-рецессивный тип наследования); при 46,XY может быть также генетически обусловленным (аутосомно-доминантный, связанный с полом тип наследования). При кариотипе 46,XY пациенты имеют большой рост и слабую андрогенизацию (секреция тестостерона дисгенезивными гонадами в период пубертата представляет собой большой риск развития гонадобластомы).

2.1.5. **Синдром XX у мужчин**

Редкий синдром, встречается с частотой 1:20 тыс. мужчин. Характеризуется наличием у индивидуумов с мужским фенотипом женского кариотипа (46, XX). Данный синдром обусловлен транслокацией Y-специфического материала на X-хромосому. Клиническая картина похожа на синдром Клайнфельтера. Отличие: у пациента нормальный рост и нормальные пропорции телосложения. Диагностика основывается на наличии кариотипа 46, XX у мужчин.

2.1.6. **Нарушения продукции ферментов, участвующих в синтезе половых гормонов**

Очень редкая патология. В норме присутствие тестостерона у плода ведет к формированию наружных гениталий по мужскому типу. В случае врожденных нарушений в процессе биосинтеза тестостерона (продукции ферментов, участвующих в синтезе) развивается мужской псевдогермафродитизм, характеризующийся наличием 46,XY кариотипа, наличием тестикул и разнообразным фенотипом наружных гениталий (от чисто женских до мужских, но с микропенией и гипоспадией). Различают:

- дефицит **20,22-десмолазы**, ответственной за превращение холестерина в прегненолон. Нарушен синтез кортизола, альдо-

стерона и тестостерона. Холестерин накапливается в гиперплазированной коре надпочечников — «врожденная липоидная гиперплазия» (умирают в раннем детстве);

- дефицит **3-β-гидроксистероид дегидрогеназы**. Мальчики слабо вирилизированы, синдром «потери соли» и недостаточность глюкокортикоидов. Некоторые субъекты имеют спонтанный пубертат, характеризующийся вирилизацией и гинекомастией. Уровень дегидроэпиандростерона в сыворотке крови повышен;
- дефицит **17-α-гидроксилазы** характеризуется снижением синтеза кортизола корой надпочечников и тестостерона яичками плода, в связи с чем развивается полное отсутствие вирилизации. Имеют место половой инфантилизм и первичная аменорея, сочетающиеся с высокими уровнями прогестерона и кортикостерона, что способствует развитию артериальной гипертензии, гипокалиемии и низкой активности ренина в сыворотке крови;
- дефицит **17,20-десмолазы** — клинически встречается различная степень нарушения вирилизации, повышен уровень 17-гидроксипрогестерона и 17-гидроксипрегненолона;
- дефицит **17-кетостероид редуктазы (17-β-гидроксистероид дегидрогеназы).** При рождении: женские наружные гениталии, половой член очень похож на нормальный клитор. Синтез глюкокортикоидов не нарушен. Повышен уровень андростендиона, особенно после стимуляции хорионическим гонадотропином. Обычно субъектов растят как девочек, но пубертат не наступает;
- дефицит **5-α-редуктазы** приводит к формированию чисто женских наружных гениталий, так как именно в форме дегидротестостерона тестостерон отвечает за строение наружных гениталий внутриутробно, а также за развитие множественных вторичных половых признаков, таких как рост волос, увеличение гениталий. Если дефект частичный, может быть неполная маскулинизация. Встречается часто при кровнородственных браках.

2.1.7. **Резистентность к андрогенам**

Полная нечувствительность к андрогенам приводит к развитию мужского псевдогермафродитизма. Встречается с частотой от 1:10 тыс. до 1:65 тыс. Развивается вследствие генетических нарушений рецепторного аппарата тестостеронзависимых тканей. Гонады функционируют нормально, но периферические ткани не воспринимают тестостерон (синдром тестикулярной феминизации).

Клиническая картина. Фенотип женский, однако имеется скудный рост волос на лобке, в период пубертата развитие по женскому типу, но присутствует первичная аменорея. При неполном дефекте у фенотипических женщин могут быть симптомы частичной маскулинизации (гипертрофия клитора или даже развитие наружных гениталий по мужскому типу, но с гипоспадией). В случае мужского фенотипа, имеется гипоспадия и гинекомастия. Больные имеют повышенный риск развития тестикулярной неоплазии независимо от выраженности дефекта.

Диагностика синдрома основан на наличии нормальных или повышенных уровней тестостерона и высоких уровней ЛГ в сыворотке крови у индивидуумов с кариотипом 46, ХУ, но с нарушенным развитием наружных гениталий (от чисто женского, но со слепо заканчивающимся влагалищем, до мужских с гипоспадией и микропенией).

С целью диагностики и решения вопроса о дальнейшей половой ориентации пациента проводят следующие терапевтические тесты: слабый тест — пролонгированный тестостерон (50 мг) вводится внутримышечно 1 раз в месяц в течение 3 месяцев; сильный тест —пролонгированный тестостерон (100 мг) вводится внутримышечно 2 раза в месяц в течение 3 месяцев. Существует 4 типа ответа на проводимые тесты:

1) положительный ответ (увеличение в размерах полового члена) на слабый тест;
2) отрицательный ответ на слабый тест и положительный на сильный;
3) ответ недостаточный на оба теста;
4) ответ отрицательный на оба теста.

В первых двух случаях — направленность на мужскую ориентацию, и есть надежда на спонтанную вирилизацию в пубертате. В последних двух случаях — ориентация только женская.

2.2. ***Приобретенный первичный гипогонадизм***

Развивается вследствие радио- или химиотерапии, перенесенной травмы гонад или после оперативных вмешательствах на гонадах, вследствие аутоиммунных заболеваний или перенесенных инфекций гонад, а также в результате нелеченного крипторхизма у мальчиков.

Противоопухолевые средства, особенно алкилирующие вещества и метилгидразины, повреждают клетки Лейдига и сперматогенные клетки. В препубертатном возрасте повреждения минимальны, так как эти клетки находятся в состоянии покоя и поэтому менее чувствительны к цитотоксическому действию противоопухолевых препаратов.

В пубертатном и постпубертатном периодах эти препараты могут вызывать необратимые изменения сперматогенного эпителия.

Функция гонад нарушается после приема больших доз циклофосфамида и облучения всего тела при подготовке к трансплантации костного мозга.

Часто первичный гипогонадизм развивается вследствие перенесенных вирусных инфекций: вирус эпидемического паротита, Коксаки В и ECHO-вирусы.

Нелеченный криптохизм бывает частой причиной первичного приобретенного гипогонадизма (см. ниже). У девочек приобретенный первичный гипогонадизм может протекать как с наличием симптомов гиперандрогенизации, так и без них.

Приобретенный первичный гипогонадизм без гиперандрогенизации у девочек встречается редко. Характеризуется задержкой полового развития в случае полной яичниковой недостаточности. Если дефект неполный, то пубертат наступает, однако очень медленно, и, как правило, имеет место первичная или вторичная аменорея. Чаще всего состояние обусловлено аутоиммунным процессом в яичниках (наличие антител против стероидпродуцирующих клеток, антиовуляционных антител), который может быть изолированным либо в контексте полиэндокринного синдрома (надпочечниковая недостаточность, АИТ, аутоиммунный сахарный диабет, гипопаратиреоз, витилиго, тромбоцитарная пурпура, миастения, ювенильный артрит и др.). Кроме того, первичный гипогонадизм может развиться вследствие лучевой терапии или химиотерапии.

Лечение заключается в проведении циклической гормональной терапии.

Приобретенный первичный гипогонадизм с гиперандрогенизацией встречается часто. Характеризуется наличием спонтанного пубертата у девочек, но с нарушением менструального цикла (дисменорея) или с аменореей. Приобретенный первичный гипогонадизм с гиперандрогенизацией может быть обусловлен синдромом поликистоза яичников (СПКЯ) или наличием множественных фолликулярных кист яичников.

Множественные фолликулярные кисты яичников могут развиваться у девочек любого возраста: у плода, новорожденного, в препубертате и пубертате. Они обнаруживаются с помощью УЗИ органов малого таза при наличии жалоб на боли в животе. Патогенез подобных кист неизвестен, они чаще всего неактивны, и поэтому признаков ППР не наблюдается. Однако ППР и синдром Мак-Кьюна—Олбрайта необходимо исключить в первую очередь. Кисты размером менее 2 см в диаметре, при отсутствии симптомов гиперэстрогенизации, в спе-

циальном наблюдении не нуждаются. Они могут самопроизвольно рассасываться. Если имеются большие кисты (более 4 см в диаметре) — необходим контроль УЗИ органов малого таза ежемесячно. При наличии больших кист имеется риск перекрута яичника. Экстренное оперативное вмешательство может не потребоваться, однако родители должны быть предупреждены о такой возможности.

Патогенез СПКЯ у девочек в предменструальном периоде до конца не ясен. Известно, что первоначально имеет место эндогенная дисрегуляция продукции ЛГ. Его секреция резко повышается, тогда как секреция ФСГ снижена. Соотношение ЛГ/ФСГ резко повышено, что способствует гиперпродукции яичниковых андрогенов, которые конвертируются в эстрогены. Процесс конверсии зависит от ФСГ, и так как его вырабатывается недостаточно, происходит атрезия рано созревающих фолликулов и формирование микрокист.

Роль инсулинорезистентности, имеющей место при данном синдроме (у подростков реже, чем у взрослых), также до конца не ясна. Однако считается, что она способствует усилению эффекта ЛГ на яичники.

Существует также надпочечниковая теория СПКЯ. Подразумевается, что возможный дефект ферментов, участвующих в стероидогенезе, приводит к гиперпродукции надпочечниковых андрогенов, к гиперандрогенизации и к дисфункции, описанной выше.

Клинические признаки гиперандрогенизации при СПКЯ: акне, гирсутизм, ожирение, гиперинсулинизм, алопеция, отсутствие клиторомегалии, наличие в анамнезе преждевременного пубархе.

При лабораторном исследовании в сыворотке крови выявляется высокий уровень базального и стимулированного ЛГ (> 25 мкМЕ/мл), низкий или нормальный уровень ФСГ, резкое повышение соотношения ЛГ/ФСГ (> 2), повышение уровня общего тестостерона. Надпочечниковые андрогены резко повышены в крови, особенно андростендион, что приводит к снижению уровня глобулинов, связывающих половые гормоны. В результате увеличивается содержание свободных фракций тестостерона, активизируется фермент 5-α-редуктаза, что приводит к повышенной продукции дегидротестостерона, активного метаболита тестостерона, ответственного за развитие гирсутизма.

Кроме того, при СПКЯ отмечается повышение в крови уровней пролактина, кортизола, инсулина, изменяется липидный профиль (повышение холестерина, триглицеридов). Признаки СПКЯ на УЗИ органов малого таза: увеличение размеров яичников (более 6 $см^3$), присутствие множества (6 и более) микрокист (менее 6 мм в диаметре), гиперплазия стромы яичников.

Лечение СПКЯ должно преследовать следующие цели:

1) подавление гиперандрогенизации и ее негативных эффектов на развитие и функцию яичников;
2) восстановление физиологической функции яичников;
3) уменьшение явлений гирсутизма.

Лечение продолжается не менее 9 месяцев, лучше — 2 года. Назначают циклическую заместительную гормональную терапию: умеренные дозы эстрогенов (25–30 мкг/сут) внутрь вместе с прогестагенами (промегестон 0,5–1,0 мг/сут или номогестрола ацетат 5 мг/сут внутрь с 10-го по 23–25-й день цикла). С целью блокирования андрогенной секреции или действия андрогенов назначают антиандрогены (андрокур, или ципротерона ацетат, 25–50 мг/сут, спиронолактон — 100 мг/сут, флютамид — 250 мг/сут внутрь с 5-го по 23–25-й день цикла). С целью снижения веса и повышения чувствительности к инсулину назначают препараты группы метформина — 1000–1700 мг/сут.

3. *Вторичный (гипогонадотропный) гипогонадизм*

Вторичный гипогонадизм развивается вследствие наличия дефекта синтеза гормонов на гипоталамо-гипофизарном уровне (ФСГ, ЛГ низкие). Он также может быть врожденным и приобретенным. Причинами врожденного вторичного гипогонадизма являются:

- Изолированный дефицит гонадотропных гормонов:
  - синдром Каллмена (изолированный дефицит гонадотропинов и аносмия);
  - синдром Линча (изолированный дефицит гонадотропинов, аносмия и ихтиоз);
  - синдром Джонсона (изолированный дефицит гонадотропинов, аносмия, алопеция);
  - синдром Паскуалини (синдром низкого ЛГ, или синдром фертильных евнухов).
- Дефицит гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) в составе множественной гипофизарной недостаточности (гипопитуитаризм и пангипопитуитаризм);
- Синдром Прадера–Вилли.

Наиболее частой причиной приобретенного вторичного гипогонадизма являются опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиома, дисгерминома, супраселлярная астроцитома, глиома хиазмы). Он также может быть пострадиационным, посттравматическим, постхирургическим, постинфекционным (менингит, энцефалит) и обусловленным гиперпролактинемией (чаще пролактиномой).

3.1. *Врожденный вторичный гипогонадизм*

3.1.1. **Изолированный дефицит гонадотропинов**

Развивается вследствие врожденного дефицита гонадолиберина в гипоталамусе. Встречаются как спорадические, так и семейные формы заболевания. Наследование аутосомно-рецессивное.

Может быть самостоятельным заболеванием, но чаще сочетается с другими аномалиями развития: нейросенсорной тугоухостью, дефектами срединных структур головного мозга и черепа, микропенией, цветовой слепотой, односторонней агенезией почки и др.

Ребенок растет нормально до подросткового возраста, затем рост замедляется, а признаки полового развития не появляются. Подростки с этой патологией имеют евнухоидное телосложение.

Дифференциальная диагностика между изолированным дефицитом гонадотропинов и конституциональной задержкой пубертата с помощью теста с гонадолиберином затруднительна, так как оба заболевания сопровождаются низкими базальными и стимулированными уровнями гонадотропинов в крови.

Сниженный ответ пролактина на стимуляцию тиролиберином может помочь в диагностике изолированного дефицита гонадотропинов.

3.1.2. **Синдром Каллмена**

Самый распространенный вариант изолированного дефицита гонадотропинов и самая частая причина врожденного вторичного гипогонадизма.

Синдром Каллмена обусловлен пороками развития переднего мозга (нарушением миграции гонадолиберин-секретирующих нейронов в обонятельные луковицы и впоследствии в гипоталамус). Характеризуется дефицитом гонадолиберина и аносмией (гипосмией). Заболевание передается по аутосомно-доминантному или по Х-сцепленному рецессивному типу наследования. Чаще встречается у мальчиков.

Нарушение чувства обоняния связано с агенезией или дисгенезией обонятельных долей в ЦНС. В некоторых случаях аносмия — единственный клинический признак синдрома.

Возможно сочетание с другими аномалиями: крипторхизм, микропения, врожденная глухота, дефекты срединной линии ЦНС (заячья губа, волчья пасть), дальтонизм, пороки развития почек, со стороны костной системы (врожденный вывих бедра). Некоторые пациенты могут иметь ожирение и умеренную задержку умственного развития, но необязательно.

3.1.3. **Синдром Паскуалини (изолированный синдром низкого ЛГ, или синдром фертильных евнухов)**

Развивается вследствие врожденного изолированного дефицита ЛГ, тогда как секреция ФСГ не нарушена. Возможно, изолированный дефицит ЛГ развивается вследствие частичного дефицита гонадолиберина. Часто встречаются семейные формы.

Характеризуется отсутствием пубертата, евнухоидным телосложением, низким уровнем андрогенов в сыворотке крови, крипторхизмом (в 50% случаев) и гинекомастией. Однако яички нормальных размеров, сперматогенез не нарушен. Базальные и стимулированные гонадолиберином уровни ЛГ снижены. Определение суточного (24 ч) пульсаторного ритма секреции ЛГ может использоваться для диагностики изолированного дефицита ЛГ.

3.1.4. **Синдром Прадера—Вилли**

Заболевание обусловлено делецией 15-й хромосомы (15q11–13), передается по аутосомно-доминантному типу наследования и характеризуется дефицитом гонадотропных гормонов. Клиническая картина характеризуется наличием множественных стигм эмбриогенеза (миндальная форма глаз, высокий лоб, косоглазие), выраженной низкорослостью, мышечной гипотонией с рождения, избыточным весом или ожирением с раннего детства и гипогонадизмом.

3.1.5. **Врожденный идиопатический гипопитуитаризм**

Дефицит гонадотропинов может сочетаться с множественной гипофизарной недостаточностью: СТГ, ТТГ, АКТГ. Клинически проявляется у новорожденных тяжелой гипогликемией, гипонатриемией, поражениями печени, напоминающими гепатит, и микропенией. Впоследствии сопровождается выраженной низкорослостью. Часто бывает следствием родовой травмы и гипоксии. При МРТ головного мозга, как правило, обнаруживают гипоплазию или аплазию гипофиза, разрыв гипофизарной ножки или эктопию нейрогипофиза.

3.2. ***Приобретенный вторичный гипогонадизм***

Наиболее частой причиной приобретенного вторичного гипогонадизма бывают опухоли гипоталамо-гипофизарной области (краниофарингиома, дисгерминома, супраселлярная астроцитома, глиома хиазмы). Лучевая терапия лейкозов и опухолей головного мозга нередко приводит к повреждению гипоталамо-гипофизарной системы.

3.2.1. Гиперпролактинемия (ГПР)

Почти всегда приводит к гипогонадизму. Повышенная продукция пролактина тормозит секрецию гонадолиберина. Причиной ГПР чаще всего служит пролактинома, опухоль гипофиза, секретирующая пролактин в избыточных количествах. ГПР может развиваться также при наличии других, гормонально неактивных опухолей, но способствующих искривлению гипофизарной ножки и, как следствие, приводящих к нарушению секреции пролактин-ингибирующего фактора, допамина.

Клинически ГПР проявляется аменореей у девочек-подростков (отсутствие галактореи не исключает диагноз) и гинекомастией у мальчиков. Таким образом, определение уровня пролактина в сыворотке крови должно быть обязательным методом обследования при ЗПР (если цифры превышают 6000 мЕ/л — следует искать пролактиному!). Если опухоль не обнаружена — лечение препаратами бромокриптина (1,25 мг на ночь во время еды, медленно, постепенно увеличивая дозу до тех пор, пока уровень пролактина в крови не нормализуется).

Диагностика и дифференциальная диагностика. Обследование ребенка с подозрением на гипогонадизм должен включать:

- тщательный сбор анамнеза: сведения об инфекционных заболеваниях ЦНС, неврологических нарушениях, перенесенных хронических или сопутствующих системных заболеваниях, в том числе заболеваниях ЖКТ (болезнь Крона), а также эндокринных заболеваниях (вторичный гипотиреоз, вторичная надпочечниковая недостаточность, несахарный диабет), гепатит в периоде новорожденности, приступы гипогликемии в грудном возрасте, прием лекарственных средств, хирургические вмешательства, лучевая и химиотерапия, питание ребенка, семейный анамнез (наличие в семье или у родственников случаев задержки полового развития);
- осмотр и физикальное исследование: оценивают общее состояние, стадию полового развития (жалобы родителей часто бывают необоснованными), антропометрические данные (вес, рост стоя и сидя, скорость роста, их оценка в стандартных отклонениях, измерение размеров полового члена). Для оценки неврологического статуса осматривают глазное дно, исследуют поля зрения и обоняние. Отмечают признаки синдрома Шерешевского—Тернера и других наследственных синдромов, симптомы гипотиреоза и др;
- лабораторная и функциональная диагностика: включает определение гонадотропных гормонов, пролактина, эстрогенов,

андрогенов, кортикостероидов, проведение стимуляционных гормональных проб, определение костного возраста, цитогенетические исследования, рентгенографию черепа, КТ или МРТ гипоталамо-гипофизарной области. При необходимости делают общий анализ крови, исследуют функцию почек, печени, щитовидной железы.

Начинают диагностику с самого простого и дешевого исследования — определения базальных уровней ЛГ и ФСГ:

1. Базальные уровни ЛГ и ФСГ ниже возрастной нормы. Это признак вторичного гипогонадизма, однако они могут снижаться и при чрезмерных физических нагрузках, стрессе, голодании и тяжелых сопутствующих заболеваниях. Если эти причины исключаются, необходимо выяснить причину гипогонадизма. В данном случае поможет определение костного возраста:

- если костный возраст 13 лет и более (соответствует пубертатному периоду), следует подумать о заболеваниях гипоталамуса или гипофиза, показано проведение МРТ и КТ головного мозга;
- если костный возраст значительно отстает от паспортного, показано определение уровней других гипофизарных гормонов с целью исключения гипопитуитаризма;
- если костный возраст менее 10–11 лет (соответствует препубертатному периоду), отличить простую задержку пубертата от заболеваний гипоталамуса или гипофиза невозможно;
- если костный возраст соответствует началу пубертатного периода, но анатомические аномалии гипоталамуса или гипофиза не выявлены, проводят дополнительно стимуляционную пробу с гонадолиберином. Методика пробы описана в разделе ППР. При отсутствии повышения уровней ЛГ и ФСГ в ответ на введение гонадолиберина можно думать о гипопитуитаризме. Повышение уровней гонадотропинов свидетельствует о способности гипофиза реагировать на стимуляцию, но не позволяет отличить простую задержку пубертата от заболеваний гипоталамуса.

2. Базальные уровни ЛГ и ФСГ выше возрастной нормы. Это указывает на первичный гипогонадизм. Если причина известна (удалены гонады, лучевая терапия или химиотерапия опухолей), дальнейшее обследование не требуется.

Если уровни ЛГ и ФСГ незначительно превышают возрастную норму или находятся на ее верхней границе, следует провести стимуляционную пробу с гонадолиберином.

При значительном превышении возрастных норм проводят цитогенетическое исследование для подтверждения диагноза хромосомных болезней (варианты синдрома Шерешевского—Тернера, синдром Клайнфельтера, чистую дисгенезию гонад 46, XY, синдром Прадера—Вилли). При подозрении на аутоиммунную яичниковую недостаточность показано определение аутоантител к антигенам яичников (важно наличие аутоиммунных заболеваний других эндокринных желез).

Уровни кортикостероидов определяют при подозрении на врожденную гиперплазию коры надпочечников (недостаточность 17-α-гидроксилазы, недостаточность 20,22-десмолазы). Для того чтобы установить какой этап стероидогенеза блокирован, следует определить, какие гормоны находятся в недостатке, а какие — в избытке (см. *раздел ВГКН*).

УЗИ органов малого таза и брюшной полости проводят с целью определения размеров матки, яичников, надпочечников или печени, или с целью поиска гонад при мужском псевдогермафродитизме.

Лечение различных форм гипогонадизма преследует следующие цели: развитие нормальных половых характеристик, достижение нормального либидо и сексуальной активности, достижение фертильности.

Преходящий дефицит гонадотропных гормонов, вызванных чрезмерной физической нагрузкой, стрессом, голоданием или сопутствующими тяжелыми заболеваниями, заместительной терапии не требует. Достаточно устранить причину преходящего дефицита ЛГ и ФСГ.

Лечение всех форм гипогонадизма заключается в пожизненной заместительной терапии половыми стероидами, однако важно не начинать его ранее достижения костного возраста 13 лет у мальчиков и 11 лет у девочек, чтобы избежать преждевременной остановки роста вследствие ускоренного костного созревания. У мальчиков назначение андрогенов стимулирует половое развитие (кроме роста тестикул при первичном гипогонадизме) и линейный рост.

Используются пролонгированные препараты тестостерона (тестостерона энантат, омнадрен, сустанон и др.) внутримышечно, каждые 2–4 недели, в дозе 50, 100 и 200 мг в месяц в 1-й, 2-й и 3-й год лечения, соответственно. Заместительная терапия эстрогенами у девочек обсуждалась выше (см. *лечение синдрома Шерешевского—Тернера*). У больных с вторичным гипогонадизмом для обеспечения нормальной фертильности (овуляции или сперматогенеза, роста тестикул) назначают также:

- хорионический гонадотропин (ХГ) (прегнил) внутримышечно по 1500–2000 МЕ, 1 раз в неделю в течение 6 месяцев, затем по 2000–3000 МЕ 2 раза в неделю в течение 2–3 лет. Лечение одним ХГ вызывает лишь умеренное увеличение объема яичек (до 8 $см^3$). Для индукции сперматогенеза и дальнейшего рос-

та яичек можно сочетать ХГ с человеческим менопаузальным гонадотропином (менотропин) по 75–150 МЕ 2 раза в неделю, начиная со 2–3-го года заместительной терапии;

- гонадолиберин (гонадорелина ацетат, декапептил — синтетический декапептид) вводят импульсно каждые 90 мин подкожно или внутривенно с помощью программируемого носимого дозатора. Дозатор выбрасывает 5 мкг гонадорелина каждые 90 мин на протяжении 7 суток. Интервал между курсами — 3 недели. Такой метод лечения самый физиологичный, но дорогостоящий и технически сложный;
- у мальчиков с гипопитуитаризмом после курса рекомбинантного соматотропина и тестостерона (для стимуляции пубертата), для достижения хороших результатов лечение продолжают введением ХГ, 1500 МЕ 1 раз в неделю + МГ, 150 МЕ 2 раза в неделю, или ХГ, 1000 МЕ 2 раза в неделю + МГ, 300 МЕ 3 раза в неделю.

3.2.2. **Крипторхизм**

Характеризуется отсутствием пальпируемых тестикул в мошонке при наличии нормального мужского фенотипа. В норме физиологическое опущение яичек у плода происходит между 7 и 9 месяцами гестации вследствие повышения уровня плацентарного ХГ.

Этиология и патогенез. Встречается у 2–4% доношенных новорожденных мальчиков и у 21% — недоношенных. Неопущение яичек может быть обусловлено:

- дефицитом гонадотропинов или тестостерона у плода или новорожденного, либо недостаточным поступлением хорионического гонадотропина (ХГ) из плаценты;
- дисгенезией тестикул, включая хромосомные нарушения;
- может сочетаться с врожденными пороками и синдромами;
- у недоношенных детей яички могут опускаться в мошонку в течение первого года жизни (считают, что это возможно и у доношенных детей), к первому году жизни крипторхизм сохраняется лишь у 0,1–1% мальчиков;
- воспалительными процессами во время внутриутробного развития плода (орхит и перитонит плода), вследствие чего происходит сращение яичка и семенного канатика, препятствующее нормальному процессу опускания яичка;
- анатомическими особенностями строения внутреннего генитального тракта (узость пахового канала, недоразвитие влагалищного отростка брюшины и мошонки и др.);
- аутоиммунное поражение гонадотропных клеток гипофиза.

Классификация и клиническая картина. Различают истинный и ложный крипторхизм (псевдокрипторхизм).

При *ложном крипторхизме* мошонка симметричная, развита нормально, яичко пальпируется в области наружного пахового кольца или в нижней трети пахового канала и легко низводится при пальпации, но при раздражении (пальпация, холод и др. физические причины), в результате сокращения сильно развитого *m. cremaster*, поднимается кверху и входит в паховый канал (повышенный кремастерный рефлекс). Обследование должно проводиться в теплом помещении, руки врача должны быть смазаны кремом или тальком.

Среди всех случаев крипторхизма на долю ложного крипторхизма приходится 25–50%. Лечения не требуется.

При *истинном крипторхизме* яичко может остановиться в брюшной полости или паховом канале, в любом месте нормального пути опускания.

Истинный крипторхизм бывает односторонним и двусторонним (при вторичном гипогонадизме, гипопитуитаризме). При внутрибрюшном крипторхизме (10%) яичко может задержаться высоко в поясничной или подвздошной области. При паховом крипторхизме (20%) оно может остановиться у внутреннего отверстия пахового канала или в паховом канале — высоко и глубоко, или поверхностно и низко (40%).

Если яичко располагается в области наружного пахового кольца, то его не удается низвести в мошонку в отличие от ложного крипторхизма.

Если яичко не опускается нормальным физиологическим путем, а отклоняется в сторону, речь идет об эктопии (*testis* может располагаться в дугласовом пространстве малого таза, на бедре, в области промежности, в области лобка или даже в противоположной паховой области).

Диагностика. Для установления причин крипторхизма важен сбор анамнеза. Следует установить состояние здоровья матери во время беременности, применяла ли мать во время беременности эстрогены — они влияют ингибирующе на процесс опускания яичек. Обращается внимание на течение родов, а также на семейный анамнез генитальных нарушений.

В случаях поздней диагностики необходимо выяснить наличие у больного чувства обоняния (исключить синдром Каллмена). Имеет значение наличие или отсутствие умственной отсталости (характерно для генетических синдромов). При физическом осмотре обращают внимание на дисморфические стигмы.

В дифференциальной диагностике необходимо исключить возможность XX-индивидума с тяжелым женским псевдогермафродитизмом, а также возможность анорхизма и монорхизма.

При сопутствующей микропении без гипоспадии можно думать о дефиците гонадотропинов, с наличием гипоспадии — о частичном синтезе андрогенов (частичный дефект 5-α-редуктазы) или о частичной резистентности к андрогенам. Если присутствует микропения и неонатальная гипогликемия, нужно думать о гипопитуитаризме. При наличии крипторхизма и высокорослости в старшем возрасте следует заподозрить синдром Клайнфельтера. Схема диагностики крипторхизма представлена на рис. 14.7.

Лечение крипторхизма необходимо начинать в раннем детском возрасте (чем раньше, тем лучше, но не ранее 9-месячного возраста) для того, чтобы максимально снизить риск развития неоплазии неопущенного яичка (2–3%), а также риск возможного отрицательного эффекта крипторхизма на фертильность.

Рекомендуется начинать с медикаментозного лечения: в возрасте 2–5 лет вводят хорионический гонадотропин (ХГ) в дозе 500 МЕ в/м 2 раза в неделю в течение 3–5 недель (в более старшем возрасте — по 1000 МЕ 2 раза в неделю).

ХГ оказывает ЛГ-подобный эффект, т.е. повышает секрецию собственного тестостерона, поэтому в возрасте пубертата лечение ХГ противопоказано, поскольку уровни собственных гонадотропинов и тестостерона в это время повышаются. При двустороннем крипторхизме яички опускаются в мошонку в результате медикаментозного лечения только у 25% детей, еще у 25% они опускаются несколько ниже, чем находились ранее, что впоследствии облегчает оперативное вмешательство. У 50% детей их позиция не меняется.

При одностороннем крипторхизме эффект от медикаментозной терапии хуже (15%). Если яички опустились в мошонку после лечения ХГ, требуется наблюдение за пациентом минимум в течение 6 месяцев. Если они не опустились, показано оперативное лечение (орхидопексия). Если операция проводится в позднем детстве или периоде пубертата, требуется проведение тестикулярной биопсии для определения фертильности и исключения злокачественного новообразования. В результате оперативного лечения положительный результат наблюдается у 90% больных, однако риск послеоперационной атрофии яичка составляет 0,5%.

3.2.3. **Микропения**

Микропенией называют аномалию полового члена, при которой длина его при рождении составляет менее 2 см, или менее 4 см — в препубертатном периоде (см. таблицу нормальных размеров). Правильное измерение имеет большое значение для правильной оценки (лежа,

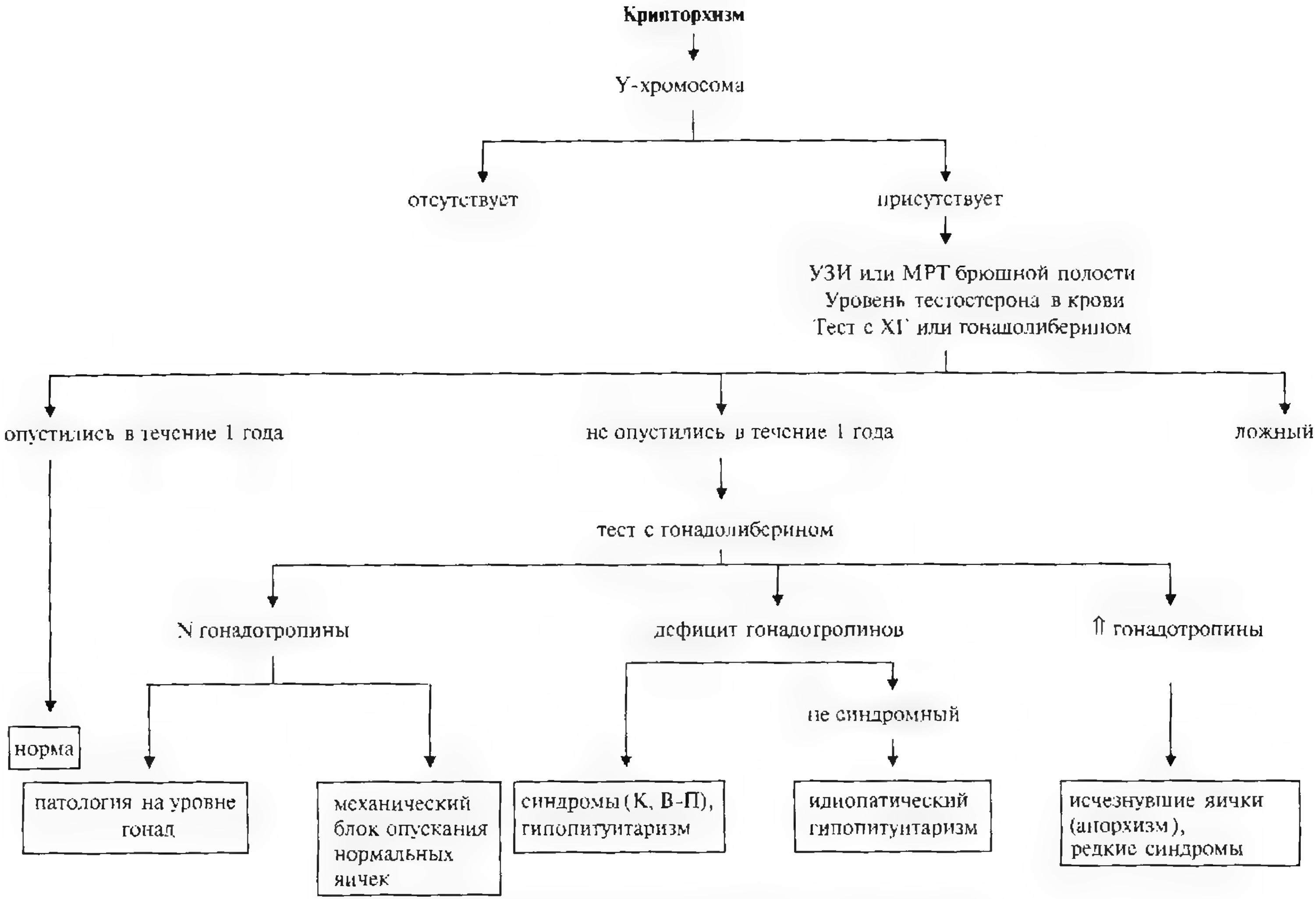


Рис. 14.7. Алгоритм диагностики крипторхизма

учитывая возможность видимости микропении вследствие наличия выраженного подкожного жира).

Микропения бывает изолированной или в сочетании с другими нарушениями развития половых органов (крипторхизм, гипоспадия).

Этиология и патогенез. Рост полового члена у плода зависит от уровня тестостерона, а также от уровня СТГ. Главным регулятором секреции тестостерона после 13-й недели гестации является ЛГ, а ФСГ стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток Лейдига.

Причины микропении:

- вторичный гипогонадизм (изолированный или комбинированный с другими гипофизарными дефицитами, особенно с недостаточностью СТГ);
- первичный гипогонадизм (хромосомные и не хромосомные болезни, синдромы);
- неполная форма резистентности к андрогенам (изолированная микропения либо в сочетании с нарушениями половой дифференцировки, проявляющейся неопределенными гениталиями);
- врожденные аномалии ЦНС (дефекты срединных структур головного мозга и черепа, септооптическая дисплазия, гипоплазия или аплазия гипофиза);
- идиопатическая микропения (причину установить не представляется возможным).

Диагностика. В первую очередь необходимо исключить дисфункцию гипофиза. Определяют уровни T_4 и ТТГ, содержание кортизола в сыворотке крови в 08.00–09.00 ч (до 3 месяцев нет циркадного ритма кортизола, поэтому проводят 3–4 измерения в течение дня или тест с синактеном). При наличии гипогликемии — кровь на кортизол и СТГ.

Если уровень кортизола очень низкий в сыворотке крови — диагноз гипопитуитаризма подтверждается, и нет необходимости в проведении стимуляционных тестов.

В неонатальном периоде уровень СТГ в состоянии гипогликемии (при проведении пробы) может не повышаться, поэтому провокационные пробы нужно повторить.

Если возраст ребенка менее 4 месяцев, может быть полезным определение базального уровня тестостерона, так как в этот период имеет место физиологическое его повышение с пиком в 8 недель. Нормальный уровень тестостерона исключает серию расстройств тестикулярной андрогенной секреции.

В этот же период (до 4 месяцев жизни) полезно определение базальных уровней ЛГ и ФСГ. Значительное их повышение указывает

на первичный гипогонадизм, значительное снижение или отсутствие требует дальнейших исследований.

В любом другом возрасте или когда базальный уровень тестостерона очень низкий или неубедительный, проводится короткий тест с ХГ. Нормальный ответ тестостерона и дегидротестостерона указывает на нормальную тестикулярную функцию и активность 5-α-редуктазы.

После 4 месяцев жизни базальные уровни ЛГ и ФСГ, так же как и тест с гонадолиберином, не являются очень ценными для диагностики гипогонадизма.

Лечение. Микропения должна лечиться серией 3 или 4 внутримышечных инъекций пролонгированных производных тестостерона (25 мг 1 раз в 3 недели), чтобы увеличить размер полового члена (в период пубертата доза увеличивается: 50–250 мг каждые 3–4 недели начиная с 12–13 лет). Лечение микропении в грудном возрасте позволяет избежать психической травмы в старших возрастных периодах. Если микропения сочетается с крипторхизмом, используют лечение ХГ в течение 2–3 месяцев, чтобы низвести яички и увеличить размеры полового члена (вследствие действия эндогенного тестостерона). Если увеличение полового члена незначительно, можно думать о частичной форме резистентности к андрогенам. Если в раннем детстве эффекта нет вовсе, необходимо задуматься о возможности переоценки пола.

14.5. Сахарный диабет 2-го типа у детей и подростков

Сахарный диабет 2-го типа (СД-2) у детей определяется как форма сахарного диабета, при которой пациенты, имея классические симптомы болезни (полиурию, полидипсию и гипергликемию), длительно не нуждаются в инсулине и эпизоды кетоацидоза развиваются у них крайне редко. Так же как и у взрослых, инсулин может быть необходим в отдельных случаях для достижения адекватного гликемического контроля. Хотя кетоацидоз не характерен для данного типа СД у детей, его наличие не может полностью исключить СД-2.

Классификация. До недавнего времени *аутоиммунный сахарный диабет 1 типа* (*СД-1*) считался почти единственно возможным у детей и подростков и лишь 1–2% детей имеют *СД-2* или еще более редкие формы диабета.

По последним данным, 8–45% детей с вновь выявленным сахарным диабетом (СД) имеют не аутоиммунный тип болезни (значитель-

ные колебания процентов зависят от расово-этнических особенностей). Большинство среди этих детей имеют СД-2, а также другие типы СД, идентифицированные в последние годы. В последние годы у детей и подростков был выделен идиопатический, или не аутоиммунный, СД-1 (атипичный СД).

Идиопатический СД-1 характеризуется менее бурным началом болезни, неярко выраженными клиническими проявлениями, наличием семейного анамнеза подобного типа СД у большого количества родственников во многих поколениях с ранним началом болезни. После устранения острых метаболических нарушений инсулин впоследствии может не быть необходимым для лечения таких пациентов. Однако при полном отсутствии инсулинотерапии метаболические показатели компенсации болезни неудовлетворительны, может развиваться кетоацидоз, и поэтому при данном типе сахарного диабета, как правило, назначаются небольшие дозы инсулина.

Сахарный диабет MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) — редкая форма диабета у детей, представляет собой разновидность СД-2 и включает несколько заболеваний, обусловленных дефектами β-клеточной функции, передающимися по аутосомно-доминантному типу наследования.

Клиническая картина при MODY-диабете очень разнообразна: от асимптоматического течения болезни с наличием гипергликемии до тяжелого острого заболевания.

MODY-диабет имеет расово-этническую характеристику, т.е. встречается у определенных народов, и классифицируется по наличию генетического дефекта:

- дефект гена глюкокиназы (MODY-2) — идентифицирован в 1992 г.;
- дефект генов транскрипторных факторов HNF-1α (hepatic nuclear transcription factor) (MODY-3) и HNF-4α (MODY-1) — идентифицированы в 1996 г.;
- дефект гена IPF-1 (insulin promoter factor-1) (MODY-4) — идентифицирован в 1997 г.;
- неизвестный дефект (MODY-5 и MODY-6).

Эпидемиология. До последнего времени имелось лимитированное количество информации об эпидемиологии СД-2 у детей и подростков, так как она изучена не во всех странах. Однако с середины 90-х гг. наблюдается рост заболеваемости СД-2 во всем мире.

Это связывали с неуклонным ростом распространенности и выраженности ожирения у детей и подростков во многих популяциях независимо от социально-экономического уровня страны.

В мире примерно 22 млн детей в возрасте до 5 лет имеют избыточный вес, причем тенденция роста патологии увеличивается из года в год.

СД-2 был идентифицирован у 4% подростков с ожирением. Первые случаи СД-2 зарегистрированы у подростков в Англии, Японии и Центральной Европе.

В США распространенность СД-2 у молодых американцев (12–19 лет) всех этнических групп, особенно мексиканского происхождения, значительно выросла в последние годы, и в некоторых популяциях эта форма СД стала превалирующей у детей и подростков. В 1998 г. заболеваемость СД-2 у них составила 10:100 тыс. в год и превысила заболеваемость СД-1. У индейцев племени Пима (Аризона, США) распространенность СД-2 — 22,3:1000 в возрастной группе 10–14 лет; 50,9:1000 в группе 15–19 лет.

В Японии также отмечается рост данной патологии у детей: с 7,3:100 тыс. в 1976–1980 гг. до 13,9:100 тыс. в 1991–1995 гг.

Рост заболеваемости СД-2 в детской возрастной популяции наблюдается в Малайзии, Исландии, а также среди аборигенов Австралии.

В Республике Беларусь данных о распространенности СД-2 у детей и подростков на сегодняшний день недостаточно.

Патогенез. СД-2 — комплекс метаболических расстройств гетерогенной этиологии при наличии социальных, поведенческих факторов риска, а также факторов риска окружающей среды на фоне генетической предрасположенности. Сильный наследственный мультигенный компонент болезни подтверждается наличием стойкой ассоциации с семейным анамнезом, принадлежностью к определенной этнической группе и конкордантностью у монозиготных близнецов.

Стремительный рост заболеваемости СД-2 среди всех групп населения в последние годы указывает на сильное влияние в патогенезе болезни экзогенных факторов, таких как ожирение, снижение физической активности, нерациональное питание, стресс и урбанизация.

Роль генов, участвующих в патогенезе СД-2, остается на сегодняшний день не совсем понятной. Отдельные мутации, обнаруженные при СД-2, могут объяснить лишь менее 5% всех случаев болезни.

Гомеостаз глюкозы зависит от соотношения между секрецией инсулина β-клеткой и действием инсулина. Для развития гипергликемии одной инсулинорезистентности недостаточно, должна присутствовать неадекватная секреция инсулина β-клетками. До последнего времени дискутируется вопрос, что первично в развитии СД-2 у взрослых: инсулинорезистентность или недостаточная секреция инсулина?

Исследования клинических характеристик у детей подтверждают, что первично нарушение действия инсулина, т.е. инсулинорези-

стентность, и только позже появляется недостаточность β-клеток. Доказано, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность появляются задолго до клинической манифестации заболевания. Она наблюдается у большинства пациентов, даже на ранних стадиях нарушения толерантности к глюкозе, и предсказывает развитие в последующем СД-2.

В начальной стадии гиперинсулинемия бывает компенсаторной и протекает с нормогликемией. Впоследствии появляются клинические симптомы болезни с высокой гликемией натощак и повышенной продукцией глюкозы печенью. Гипергликемия сама по себе усугубляет инсулинорезистентность и нарушения секреции инсулина (концепция «токсичности глюкозы»), т.е. гипергликемия порождает гипергликемию. Эти явления улучшаются при нормализации гликемии.

Пубертат играет немалую роль в развитии СД-2 у детей. Во время пубертата имеет место физиологическая инсулинорезистентность, приводящая к гиперинсулинемии, однако при нормальном функционировании β-клеток инсулинорезистентность компенсируется гиперинсулинемией. Известно, что в период пубертата наблюдается повышенный ответ инсулина на стимуляцию глюкозой при проведении орального ГТТ. После завершения полового развития базальный и стимулированный инсулиновый ответ снижаются. Причиной инсулинорезистентности в период пубертата считают повышение секреции СТГ. Факт, что после завершения пубертата уровень половых стероидов остается высоким, тогда как инсулинорезистентность исчезает, исключает половые гормоны как причину развития инсулинорезистентности.

Влияние ожирения на метаболизм глюкозы очевидно. Увеличенные в объеме жировые клетки (адипоциты) в состоянии ожирения синтезируют и секретируют большое количество метаболитов и сигнальных протеинов (лептин, адипсин, адипонектин, резистин, ренин-ангиотензиноген, интерлейкин-6, интерлейкин-8, простагландин, фактор некроза опухолей-α, интерлейкин-1-β, ИФР-I, ИФР-II, ИФР-СБ-3, эстрогены и др.), которые нарушают секрецию инсулина и чувствительность к инсулину и даже вызывают инсулинорезистентность. У детей с ожирением наблюдается гиперинсулинемия, и усвоение глюкозы у них на 40% ниже, чем у худошавых детей. Количество висцерального жира у подростков с ожирением прямо коррелирует с базальным и стимулированным глюкозой уровнем инсулина и обратно коррелирует с инсулиновой чувствительностью. Таким образом, очевидно, что жировая ткань играет ключевую роль в патогенезе СД-2.

Данные о взаимосвязи гиперандрогенизации с развитием СД-2 в детской возрастной группе ограничены. Однако взрослые женщины

с синдромом поликистозных яичников имеют повышенный риск развития СД данного типа, так как у них имеются выраженная инсулинорезистентность, не связанная с ожирением, и нарушенная β-клеточная функция. 31% из них имеет нарушение толерантности к глюкозе, 7,5–16% — СД-2. У подростков с СПКЯ наблюдается резистентность к инсулину на уровне скелетных мышц с 40% снижением усвоения глюкозы по сравнению со здоровыми сверстниками, а также нарушение толерантности к глюкозе и снижение секреции инсулина в первой фазе на 50%.

Кроме того, в отдельных расовых и этнических группах имеет место генетически детерминированная компенсированная инсулинорезистентность. При определенных условиях окружающей среды риск развития СД-2 повышается именно в условиях состояния физиологической (пубертат) или патологической (ожирение) инсулинорезистентности.

Диагностика и дифференциальная диагностика. Диагноз СД-2 у детей и подростков основывается на отсутствии аутоиммунных маркеров β-клеточной деструкции — антител (АТ): к островковым β-клеткам — ICA, к инсулину — IAA, к глютаматьдегиддекарбоксилазе-65 — GAD65, к островковому антигену-2 — IA-2) при наличии гипергликемии и классических симптомов болезни. Однако присутствие данных маркеров не может абсолютно исключить СД-2 (3–27% взрослых с данным типом СД имеют положительные АТ к β-клеткам).

Международная группа контроля диабета и осложнений предлагает следующие критерии диагностики СД-2:

- базальный С-пептид > 0,6 нг/мл (0,2 нмол/л);
- стимулированный (в ходе ГТТ) С-пептид > 1,5 нг/мл (0,5 нмол/л).

СД-2 должен подозреваться у всех больных, имеющих данный уровень С-пептида на протяжении как минимум 2 лет после установления диагноза. Дети с СД-1 также могут иметь достаточную секрецию инсулина в течение 2 лет (максимум 5 лет) после постановки диагноза. Однако это редкое явление, и уровень С-пептида у них, как правило, значительно ниже, чем при СД-2.

Первоначально диагностика типа сахарного диабета основывается на клинической картине при манифестации болезни. Дети с аутоиммунным СД-1 не имеют ожирения, отмечаются, как правило, выраженная потеря веса, полиурия и полидипсия. Однако в США все больше детей с СД-1 (24%) имеют избыточный вес в момент диагностики.

Кроме того, при аутоиммунном типе сахарного диабета клинические признаки развиваются незадолго до диагностики, и часто встре-

чается кетоацидоз (30–40%). После метаболической стабилизации потребность в экзогенном инсулине может снижаться («медовый период»), но впоследствии инсулин необходим для лечения данного типа диабета. Риск развития кетоацидоза у таких детей остается постоянно высоким. При СД-1 только у 5% детей есть ближайшие родственники с данной патологией.

При наличии СД-2 многие дети и подростки (82%) имеют ожирение в момент постановки диагноза, гликозурию без кетонурии, у них отсутствуют или наблюдаются умеренная полиурия и полидипсия и незначительная потеря веса, либо ее вовсе нет.

У некоторых детей и подростков течение болезни асимптоматическое, и они обращаются к врачу в связи с наличием гликозурии при рутинном анализе мочи либо гипергликемии, выявленной случайно. Но до 33% больных имеют кетонурию в момент диагностики, и 5–25% пациентов, которым впоследствии ставится диагноз диабета 2-го типа, имеют при манифестации кетоацидоз. Дети с СД-2 обычно имеют положительный семейный анамнез по данному типу СД.

Таким образом, в клинической манифестации обоих типов СД у детей наблюдается гетерогенность. Поэтому были выделены определенные клинические признаки, подтверждающие диагноз СД-2:

1) ожирение — значимый маркер — 85% детей имеют избыточный вес или ожирение в момент манифестации болезни;
2) семейный анамнез СД-2 — 45–80% детей имеют хотя бы одного родителя с СД-2 (данный анамнез возможен в нескольких поколениях), 74–100% имеют родственников с данным типом диабета (у родителей или родственников он может быть еще не диагностирован в момент заболевания ребенка);
3) *acanthosis nigricans* и СПКЯ — заболевания, протекающие в сочетании с инсулинорезистентностью и ожирением, — часто наблюдаются у молодых пациентов с СД-2 (90%). Синдром поликистоза яичников характеризуется гиперандрогенией и хронической ановуляцией, не обусловленными специфическими заболеваниями яичников, надпочечников или гипофиза;
4) дислипидемия и артериальная гипертензия — часто сопровождают СД-2 у детей;
5) обычно СД-2 манифестирует после 10 лет, средний возраст — 13–14 лет, но в последние годы он часто встречается в препубертате (до 10 лет).

По рекомендациям ВОЗ и Американской диабетической ассоциации, обязательному обследованию на СД-2 должны подвергаться дети, имеющие существенный риск развития болезни. К ним относятся:

- дети с ожирением;
- дети с семейным анамнезом СД-2;
- дети с наличием клинических признаков инсулинорезистентности — *acanthosis nigricans*, артериальной гипертензии, дислипидемии или синдрома поликистоза яичников;
- дети, принадлежащие к определенным этническим группам.

В подобных случаях требуются следующие исследования:

- гликемия натощак;
- оральный ГТТ каждые 2 года, начиная с 10-летнего возраста или с начала пубертата, если он имел место ранее 10 лет;
- HbA1c;
- выборочно гликемия в течение суток.

Указанные рекомендации основаны на очень скудных данных, поэтому требуются дополнительные исследования среди школьников и различных детских общественных организаций. Такие исследования позволят установить степень риска воздействия различных факторов, которые могли бы повлиять на развитие СД-2 (повышение АД, ожирение, распределение подкожного жира, семейный анамнез, наличие *acanthosis nigricans*, расовый, этнический и социально-экономический статус).

Для диагностики типа СД у детей и подростков необходимо определить:

- уровни С-пептида и инсулина;
- аутоантитела;
- HLA-ассоциацию (табл.14.7).

Таблица 14.7

Критерии диагностики типа СД

Диагностические критерии	СД-1	СД-2
Уровни С–пептида и инсулина	Низкие, при ГТТ не повышаются	Нормальные или повышены
Частота наличия аутоантител	ICA, IAA, GAD, IA-2, IA-2-β — часто (85–98%)	ICA — редко
HLA-ассоциация	Тесная ассоциация с DR3, DR4, DQ, B8	Нет ассоциации
Наличие другой аутоиммунной патологии	ЩЖ, надпочечники, витилиго, целиакия	Нет

Критерии диагностики MODY-диабета:

- СД-2 с ранними клиническими проявлениями (до 25 лет) как минимум у одного члена семьи, тогда как у других членов се-

мьи начало болезни может быть более поздним. Диабет расценивается как инсулиннезависимый, если в течение 5 лет после установления диагноза пациент не нуждается в назначении инсулина, или если инсулин назначен, но имеет место нормальный уровень С-пептида, циркулирующего в крови;

- аутосомно-доминантная наследственность: необходимо зарегистрировать как минимум 3 генерации диабета (идеально — у кузенов и двоюродных кузенов) с одинаковым фенотипом раннего начала СД-2. Если в семье оба родителя имеют СД-2, MODY-диабет исключается, раннее начало болезни в этом случае может быть обусловлено «двойной генетической дозой» от обоих родителей.

Лечение. Цель лечения — добиться нормализации уровней глюкозы крови и HbA1c. Также необходим контроль артериальной гипертензии и дислипидемии. Конечная цель лечения — снижение риска развития острых и хронических осложнений диабета, который тем выше, чем меньше возраст начала заболевания.

Первоначальное лечение зависит от клинических проявлений, колеблющихся от асимптоматического течения гипергликемии до диабетического кетоацидоза и гипергликемического гиперосмолярного не кетоацидотического состояния. При двух последних имеется высокий риск смертности (отек мозга) в детской возрастной группе.

Пациенты с отсутствием клинических признаков на момент диагностики первоначально могут лечиться с помощью диеты и физических нагрузок, но обычно большинство из них нуждаются в медикаментозной терапии.

Несмотря на то что лечение инсулином принято считать единственно возможным у детей, многие врачи назначают пероральные сахароснижающие препараты. Преимущества: лучшая переносимость и удобство для членов семьи и самого пациента.

Не доказано, что инсулин лучше действует в начальном периоде СД-2 у детей.

Показания к инсулинотерапии в начальном периоде СД-2 у детей: дегидратация и кетоацидоз.

При лечении дистой, физическими нагрузками, пероральными сахароснижающими препаратами и препаратами, корригирующими артериальное давление и дислипидемию, со временем метаболический контроль может измениться, что требует переоценки лечения и назначения инсулина. Впоследствии возможна комбинированная терапия: инсулин в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами.

Достигнут ли эффект лечением диетой и физическими нагрузками, у детей определяют по следующим критериям (у взрослых такой результат достигается менее чем у 10%):

- прекращение прибавки веса при нормальном линейном росте;
- околонормальная гликемия натощак (< 7,0 ммол/л);
- околонормальный уровень HbA1c (< 7%).

Для медикаментозной терапии СД 2-го типа у детей и подростков используются:

- бигуаниды (метформин) — уменьшают синтез глюкозы в печени, повышают печеночную и мышечную чувствительность к инсулину без прямого действия на функцию β-клеток;
- производные сульфонилмочевины — улучшают секрецию инсулина β-клетками;
- меглитиниды (репаглинид, новонорм) — кратковременное улучшение глюкозостимулированной инсулиновой секреции;
- ингибиторы глюкозидазы (акарбоза, миглитол) — уменьшают расщепление и всасывание углеводов.

Препаратом выбора у детей должен быть метформин, так как при его приеме нет риска гипогликемий, улучшается липидный обмен, снижается или стабилизируется вес, нормализуется овуляция у девочек с СПКЯ.

Противопоказания к назначению метформина с целью исключения риска развития лактатацидоза:

- нарушение функции почек;
- заболевания печени;
- состояния гипоксии;
- тяжелые инфекции.

Метформин необходимо временно отменять при интеркуррентных инфекциях, сопровождающихся дегидратацией и гипоксией (в этом случае назначается инсулин).

Побочный эффект — гастроинтестинальные нарушения, поэтому вначале назначаются маленькие дозы, как у взрослых. Если нет эффекта от монотерапии метформином (3–6 месяцев), дополнительно используются препараты сульфонилмочевины или инсулин или другие агенты, кроме ингибиторов глюкозидазы.

У подростков с нерегулярным питанием очень хороший эффект оказывает новонорм.

При очень высокой гликемии в начале болезни или при наличии выраженных клинических симптомов в лечении СД-2 у детей практически всегда первоначально используется инсулинотерапия (однократно на ночь, 2 р/сут или по интенсивной схеме терапии). Инсулин

также назначается в редких случаях кетоацидоза или при наличии гиперосмолярной некетоацидотической дегидратации, или когда невозможно достигнуть оптимального гликемического контроля пероральной терапией. При хорошем метаболическом контроле к инсулину впоследствии добавляется метформин (снижается доза инсулина). Как и при СД-1, тип назначаемого инсулина при СД-2 зависит от питания и физической активности ребенка.

При острых заболеваниях у детей с СД-2 предпочтительно назначать простой инсулин, преимущественно потому, что он имеет более продолжительное действие, чем аналоги инсулинов короткого действия. Следует помнить, что при длительном использовании простого инсулина имеется риск прибавки массы тела, однако в данной ситуации более важно достижение удовлетворительного гликемического контроля.

Готовые смеси инсулинов (преимущественно 70/30) часто используются у детей с СД-2 в начальном периоде болезни в дозе 0,5–1 ЕД/кг/сут. Суточная доза обычно назначается в 2 приема: 65% утром и 35% вечером. Однако подход в распределении инсулина в течение суток должен быть индивидуальным, в зависимости от физической активности и приемов пищи. Часто подростки предпочитают более калорийный прием пищи в период 16–22 ч, что требует назначения большей вечерней дозы инсулина по сравнению с утренней.

Аналоги инсулина длительного действия, особенно в сочетании с меглитинидами, успешно могут быть использованы у подростков с СД-2.

Медицинский мониторинг детей с СД-2 включает контроль роста, веса, индекса массы тела, артериального давления и HbA1c (ежеквартально), печеночные ферменты (обязательно в момент диагностики, впоследствии — в зависимости от лечения), липидный обмен (в момент диагностики, затем ежегодно или чаще, если используются пероральные препараты или нарушен липидный профиль), скрининг осложнений СД.

Так, обследование глаз с расширением зрачка и скрининг микроальбуминурии обязательно у всех подростков с СД-2 в момент постановки диагноза и как минимум 1 раз в год в последующем. Исследование уровня ТТГ следует проводить в начале болезни и затем ежегодно. Обследование стоп также важно в данной возрастной группе, так как эти исследования безболезненны, недороги и способствуют обучению пациентов уходу за ногами.

Лечение артериальной гипертензии. Обязателен контроль артериального давления. Ингибиторы АПФ — препараты выбора у детей с микроальбуминурией, так как они предотвращают развитие диабе-

гической нефропатии. Многие диабетологи предпочитают назначать их сразу после установления диагноза при отсутствии каких-либо изменений со стороны почек.

Рекомендуются также α-блокаторы, антагонисты кальция (пролонгированные) и малые дозы диуретиков; β-блокаторы могут провоцировать развитие гипогликемических состояний и маскировать гипогликемические симптомы, поэтому детям не показаны. Если нормальные значения артериального давления (для возраста и пола) не достигнуты, показана комбинированная терапия.

Лечение гиперлипидемии. Снижение веса, повышение физической активности и улучшение гликемического контроля, как правило, приводят к улучшению липидного обмена. Дислипидемия — самый значимый фактор риска для взрослых с СД-2 и, возможно, для детей. Ингибиторы СоА-редуктазы (статины) абсолютно противопоказаны беременным и детям.

Профилактика СД-2 у детей должна строиться на тех же принципах, что и у взрослых: диета, физическая активность и медикаментозное лечение. Однако использование гипогликемических медикаментозных препаратов у детей не рекомендуется.

В группе детей повышенного риска профилактика должна осуществляться на двух стадиях:

1) на ранней стадии, когда имеет место нормогликемия, — изменение стиля жизни, т.е. снижение веса и повышение физической активности;
2) на стадии нарушения толерантности к глюкозе или наличия гипергликемии натощак, когда уровень глюкозы повышен, но недостаточно для диагностики СД, — изменение стиля жизни должно быть очень серьезным и контролируемым в динамике.

У взрослых пациентов с ожирением снижение веса уменьшает инсулинорезистентность и циркулирующие уровни инсулина. Возможно, что это улучшает также прогрессию тощаковой гликемии и результаты ГТТ. Снижение веса у взрослых достигается уменьшением калорийности пищи, приема жиров и повышением употребления фруктов и овощей, что приводит к снижению риска развития СД-2.

Подобные приемы у детей мало изучены, однако доказано, что дети едят больше жирной пищи, чем им необходимо для нормального физического развития. Назначение строгой диеты у детей должно сопровождаться тщательным наблюдением за ростом и развитием ребенка. В основном соблюдение диеты у детей должно основываться на урегулировании приемов пищи (основных и дополнительных), а также на приготовлении пищи с учетом любимых ими блюд.

Медикаментозное лечение для снижения веса у детей не рекомендуется.

Использование очень низкокалорийных или содержащих много белка диет также не рекомендуется у детей. Программы быстрой потери веса не проводятся детям, и, как правило, они не приводят к поддержке определенного веса в течение длительного времени. К тому же при этом невозможно обеспечить длительное и здоровое питание детей.

Самое лучшее — это физические нагрузки в сочетании с диетой. Несмотря на то что дети и подростки информированы о важности физических нагрузок, только 25% детей в старших классах активно участвуют в ежедневных уроках физического воспитания. Дети должны минимум 30 мин в день заниматься физическими упражнениями ежедневно, исключить сидячий образ жизни и участвовать в спортивных мероприятиях.

Первичная профилактика СД-2 у детей в идеале должна включать общественные программы в школах с целью улучшения питания и физической активности всех детей без исключения и их семей; пропаганду здорового образа жизни (информация, привычки, поведение, здоровое питание и регулярная физическая активность). Все это может решить проблему ожирения и предотвратить развитие СД-2 в детском и подростковом возрасте.

Литература

1. *Дедов И.И., Семичева Т.В., Петеркова В.А.* Половое развитие детей: норма и патология. — М., 2002. — 232 с.

2. *Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Петеркова В.А.* Соматотропная недостаточность. — М.: ИндексПринт, 1998. — 312 с.

3. *Achermann J.C., Meeks J.J., Jameson J.L.* Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1 // Mol. Cell. Endocrinol. — 2001. — Vol. 185. — P. 17.

4. American Academy of Pediatrics: Technical report: congenital adrenal hyperplasia, Pediatrics. — 2000. — Vol. 106. — P. 1511.

5. *Argente J.* Diagnosis of late puberty // Horm. Res. — 1999. — Vol. 51. — Suppl. 3. — P. 95.

6. *Arrigo T. et al.* Final height outcome in both untreated and testosterone treated boys with constitutional delay of growth and puberty // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 9. — P. 511.

7. *Boiko J., Leger J., Czernichow P.* Maladie de Basedow chez l'enfant: aspects cliniques et evolutifs // Arch. Pediatr. — 1998. — Vol. 5. — P. 722.

8. *Brook C.G.D.* Treatment of late puberty // Horm. Res. — 1999. — Vol. 51. — Suppl. 3. — P. 101.

9. *Cohen M.M. Jr.* Overgrowth syndromes: an update // Adv. Pediatr. — 1999. — Vol. 46. — P. 441.

10. *Cox L.A.* Auxology // J. Pediatr. Endocrinol. — 1994. — Vol. 7. — P. 135.

11. *Dasen J.S., Rosenfeld M.G.* Signaling and transcriptional mechanisms in pituitary development // Annu Rev. Neurosci. — 2001. — Vol. 24. — P. 327.

12. *Dayan C.M.* Interpretation of thyroid function tests // Lancet. — 2001. — Vol. 357. — P. 619.

13. *Delange F.* Neonatal screening for congenital hypothyroidism: results and perspectives // Horm Res. — 1997. — Vol. 48. — P. 51.

14. *Dunkel L., Wickman S.* Novel treatment of delayed male puberty with aromatase inhibitors // Horm. Res. — 2002. — Vol. 57. — Suppl. 2. — P. 44.

15. *Edelman S.V.* Type II diabetes mellitus // Adv. Intern. Med. — 1998. — Vol. 43. — P. 449.

16. *Girardin C.M., Schwitzgebel V.M.* Diabetes type 2 in pediatrics: diagnosis and management // Rev. Med. Suisse. — 2007. — Vol. 18. — № 3(107). — P. 1001.

17. *Greulich W.W., Pyle S.I.* Radiographic Atlas of Skeletal Development of the hand and Wrist. — 2nd ed. — Stanford, CA: Stanford University Press, 1959.

18. *Grossman A.* Clinical endocrinology. — Oxford: Blackwell scientific publication, 1992.

19. Growth Hormone Research Society: Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of thr GH Research Society // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85. — P. 3990.

20. *Grumbach M.M.* The neuroendocrinology of human puberty revisited // Horm. Res. — 2002. — Vol. 57. — Suppl. 2. — P. 2–14.

21. *Hayes F.J., Seminara S.B., Crowley W.F.* Hypogonadotropic hypogonadism // Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. — 1999. — Vol. 27. — P. 739.

22. *Heinrichs C., Bourguignon J.P.* Treatment of delayed puberty and hypogonadism in girls // Horm. Res. — 1991. — Vol. 36. — P. 147.

23. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group: Consensus statement on 21-hydroxilase deficiency from the Lawson Wilkings Pediatric Endocrine Society for Pediatric Endocrinology // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 4048.

24. *Karlberg J.* Secular trends in pubertal development // Horm. Res. 2002. — Vol. 57. — Suppl. 2. — P. 19.

25. *Kiss W. et al.* Induction of puberty in the hypogonadal girl-practices and attitudes of pediatric endocrinologists in Europe // Horm. Res. — 2002. — Vol. 57. — P. 66.

26. *Kraiems Z., Newfield R.S.* Graves' disease in childhood // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 14. — P. 229.

27. *Kulin H.* Delayed puberty // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1996. — Vol. 81. — P. 3460.

28. *Moshang T.Jr.* Pediatric Endocrinology: the requisites in pediatrics / M. Louis (ed.). — Philadelphia: Bell, 2005.

29. *Nesmith J.D.* Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents // Pediatr. Rev. — 2001. — Vol. 22. — № 5. — P. 147.

30. *Ojeda S.R. et al.* The neurobiology of female puberty // Horm. Res. 2003. — Vol. 60. — Suppl. 3. — P. 15.

31. *Palmert M.R., Boepple P.A.* Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 86. — P. 2364.

32. *Peterson K., Silverstein J., Kaufman F., Warren-Boulton E.* Management of type 2 diabetes in youth: an update // Am. Fam. Physician. — 2007. — Vol. 76. — № 5. — P. 658.

33. Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology. — Editor Ze'ev Hochberg, Haifa, 1999.

34. *Ranke M.B.* Diagnostics of Endocrine Function in Children and Adolescents. — Edition J & J, 1996.

35. *Ranke M.B. et al.* Spontaneous adult height in idiopathic short stature // Horm. Res. — 1995. — Vol. 44. — P. 152.

36. *Saenger P.* Growth promoting strategies in Turner syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 4345.

37. *Saggese G., Ranke M.B., Saenger P. et al.* Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Children and Adolescents: Towards a Consensus // Horm. Res. — 1998. — Vol. 50. — P. 320.

38. *Styne D.M.* New aspects in the diagnosis and reatment of pubertal disorders // Pediatr. Endocrinol. — 1997. — Vol. 44. — P. 505.

39. *VanVliet G.* Treatment of congenital hypothyroidism // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 86.

40. *Zimmet P., Alberti G., Kaufman F. et al.* The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet. — 2007. — Vol. 23. — № 369 (9579). — P. 2059.

Глава 15

ФИЗИЧЕСКИЕ И КУРОРТНЫЕ ФАКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(Улащик В.С.)

15.1. Общие сведения о методах современной физиотерапии

Естественные (курортные) и искусственно получаемые (преформированные) физические факторы занимают определенное место в комплексном лечении заболеваний эндокринных желез (Боголюбов В.М. и соавт., 1985; Zocher J., 1985; Улащик В.С., 1996; и др.). Роль их с каждым годом возрастает по мере раскрытия механизмов действия лечебных физических факторов на организм в целом и эндокринную систему в частности. Новые перспективы для использования физиотерапии в эндокринологии открывают внедрение в медицинскую практику таких методов, как внутритканевой электрофорез, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови, общая магнитотерапия и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия, резонансная КВЧ-терапия, мезодиэнцефальная модуляция и др. (Улащик В.С., Лукомский И.В., 1997, 2003; Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н., 1998; и др.).

Основанием для применения физических факторов в лечении эндокринных заболеваний служат сведения о том, что они избирательно модифицируют деятельность эндокринных желез, стимулируют развитие метаболических сдвигов адаптационного характера, обладают саногенетическими эффектами (противовоспалительным, обезболивающим, трофическим, иммуномодулирующим, регенераторным, спазмолитическим и др.), стимулируют компенсаторно-приспособительные и защитные реакции в организме (Боголюбов В.М. и соавт., 1985; Улащик В.С., 1981, 1993, 1994; Пономаренко Г.Н., 1998; и др.).

Огромны возможности лечебных физических факторов в реабилитации больных, в том числе и после оперативных вмешательств. Привлекает физическая терапия и преимуществами перед другими лечебными методами (доступность и безболезненность, гомеостатический характер, универсальность и физиологичность действия, отсутствие побочных эффектов и аллергенности, хорошая совместимость с другими терапевтическими мероприятиями (Улашик В.С., Лукомский И.В., 1997, 2003).

Действие физиотерапевтических факторов, в том числе на эндокринную систему и обмен веществ, существенно зависит от их природы, дозировки, локализации, времени воздействия и применения в комплексе с другими лечебными мероприятиями. Это требует от врача-эндокринолога знаний основ общей физиотерапии и особенностей ее применения при отдельных эндокринных заболеваниях, чему помогут материалы специальной главы настоящего руководства.

В отечественной физиотерапии используют различающиеся по физическим свойствам и лечебному действию естественные и искусственно получаемые (преформированные) факторы внешней среды. Многие из них применяются в эндокринологии.

Согласно современным представлениям, физиотерапевтические факторы как сложные физико-химические раздражители вызывают в организме системную приспособительную реакцию с изменениями общего, местного и очагового характера. Стержень ее — условно-безусловный рефлекс, развивающийся по анатомическим путям и физиологическим механизмам, сложившимся в процессе эволюции организма и взаимодействия его с окружающей средой. Благодаря этому своевременное применение физиотерапевтических методов способствует быстрейшему развитию компенсаторных приспособлений, ускорению полноценной репарации поврежденных тканей, стимуляции защитных механизмов и скорейшему восстановлению гомеостаза и нарушенных функций различных органов и систем.

При физиотерапевтическом воздействии в организм привносятся различные виды энергии (электрическая, световая, тепловая, химическая, механическая), что и предопределяет классификацию физиотерапевтических методов. В современной физиотерапии выделяются следующие восемь групп физиотерапевтических методов.

К первой группе относятся постоянные и импульсные электрические токи низкого напряжения: гальванизация, лекарственный электрофорез, электросон, диадинамотерапия, интерференцтерапия, амплипульстерапия, флюктуоризация, электродиагностика, а также электростимуляция.

Ко второй группе причисляются методы, основанные на использовании электрических токов высокого напряжения: диатермия, ультратонотерапия, местная дарсонвализация.

Третья группа включает электрические, магнитные и электромагнитные поля различных характеристик: франклинизация, инфитатерапия, магнитотерапия, индуктотермия, ультравысокочастотная терапия, микроволновая терапия.

Четвертая группа — электромагнитные колебания оптического (светового) диапазона. Она включает методы, основанные на использовании инфракрасных, видимых и ультрафиолетовых лучей, а также монохроматического когерентного излучения (лазерная терапия).

Пятая группа — механические колебания среды. В группу могут быть отнесены массаж, ультразвуковая терапия, лекарственный фонофорез и вибротерапия.

Шестая группа включает методы, основанные на использовании измененной или особой воздушной среды: аэрозольтерапия (ингаляционная терапия), электроаэрозольтерапия, баротерапия, аэроионотерапия, синглетно-кислородная терапия, климатотерапия и др.

Седьмая группа — водолечебные методы, основанные на использовании в лечебных и оздоровительных целях пресной воды, природных минеральных вод и их искусственных аналогов.

В восьмую группу объединяют теплолечебные методы, основанные на применении тепла (теплолечение) и холода (криотерапия, гипотермия). В качестве теплолечебных сред применяют лечебные грязи (пелоиды), парафин, озокерит, нафталан, песок, глина, лед и др.

В физиотерапии все большее распространение получают сочетанные физиотерапевтические методы, основанные на одновременном использовании двух и более лечебных физических факторов. В эндокринологии из этих методов наиболее часто применяют магнитолазерную терапию, душ-массаж, вибровакуумтерапию и др.

Электролечение. При электролечении на организм воздействуют электрическими токами высокого и низкого напряжения, электрическими и электромагнитными полями. В этот раздел физиотерапии входит наибольшее количество лечебных методов: гальванизация, лекарственный электрофорез, электросон, амплипульстерапия, ультравысокочастотная терапия, индуктотермия, ультратонотерапия, микроволновая терапия и др.

В основе действия электрического тока низкого напряжения (методы гальванизации и лекарственного электрофореза) лежат направленное перемещение электрически заряженных частиц и связанные с ним физико-химические явления (электроосмос, поляризация и др.). Они

сказываются на функциональной активности клеток, их коллоидном состоянии, уровне клсточного и тканевого обмена. Происходящие изменения ионной конъюнктуры являются мощным источником возникновения сложных рефлекторных реакций, используемых в электролечении. Под влиянием терапевтических дозировок (от 0,01 до 0,1 мА/см^2) тока усиливается крово- и лимфообращение, повышается резорбционная и регенераторная способность тканей, стимулируются обменно-трофические процессы, нормализуется соотношение основных нервных процессов, усиливается рассасывание воспалительных инфильтратов, уменьшаются болевые ощущения, происходят гормональные сдвиги.

При лекарственном электрофорезе на фоне этих изменений усиливается специфическое фармакотерапевтическое действие вводимых током лекарств. Гальванизация и лекарственный электрофорез могут использоваться в комплексной терапии эндокринных заболеваний и осложнений (гипотиреоз, сахарный диабет, гипертиреоз, эндокринопатические артриты, диабетическая ретинопатия и др.).

В последние годы в эндокринологии особенно широко применяется так называемый внутритканевой электрофорез. Суть метода заключается во введении нужной дозы лекарственного вещества общепринятым способом с последующей гальванизацией на область патологического очага или органа. Перспективно применение в эндокринологии трансдермальных электротерапевтических систем.

Используются аппараты АГН-32, АГП-33, «Поток-1», «Радиус-01», «Рефтон-01» и др.

Важный раздел современной электротерапии составляет применение импульсных токов, введение которых в лечебную практику связано с открытием физиологических ритмов в деятельности нервной и эндокринной систем, других органов и тканей.

В эндокринологии из большого количества импульсных токов, различающихся по частоте, амплитуде и форме, наиболее широко используются: прямоугольные импульсные токи (электросонтерапия), экспотенциальные и тетанизирующие токи (электростимуляция), синусоидальные низкочастотные импульсные токи (диадинамотерапия), синусоидальные модулированные токи (амплипульстерапия), интерференционные токи (интерференцтерапия).

Действие импульсных токов отличается от действия постоянного тока тем, что перемещение и накопление на мембранах заряженных частиц носит ритмический характер. Наиболее типичная физиологическая реакция на прохождение через биологические ткани импульсного тока — сокращение мышц под электродами. Этим обусловливается их использование для электродиагностики и электростимуляции.

Импульсные токи наряду с активным влиянием на нервно-мышечный аппарат оказывают выраженное антиспастическое, болеутоляющее, трофикорегенераторное и сосудорасширяющее действие. Показания к их лечебному использованию в эндокринологии следующие: различные осложнения эндокринных заболеваний, сопровождающиеся поражением нервно-мышечного аппарата, сахарный диабет, гипертиреоз, ожирение и др.

Используется следующая аппаратура: для электросонтерапии — «Электросон-4т», «Электросон-5»; для диадинамотерапии — «Тонус-1», «Тонус-2», «Радиус-01»; для амплипульстерапии — «Амплипульс-3т», «Амплипульс-4», «Амплипульс-5», «Амплипульс-6» и др.; для интерференцтерапии — «Интердин» (Польша), «Интерференцпульс» (Болгария), АИТ-КС-50-01 (Россия).

Из методов, основанных на использовании электрического тока высокого напряжения, в эндокринологии применяется местная дарсонвализация. В основе ее физиологического действия лежит колебательное движение (с частотой генерируемого напряжения 110 кГц) электрических активных элементов в клетках и тканях тела, приводящее к химическим и физико-химическим изменениям в них.

Терапевтическое использование дарсонвализации связано с вазомоторным, болеутоляющим, трофическим и противозудным действием. Применяется в комплексном лечении больных с гипертиреозом, гипопаратиреозом, диабетом и его осложнениями. Используются аппараты «Искра-2», «Импульс-1», «Корона-М», «Блик».

Все шире применяется в лечебной практике и ультратонотерапия, основанная на воздействии переменных токов высокого напряжения частотой 22 кГц (аппараты «Ультратон-1», «Ультратон-2», «Ультратон-АПМ», «Электротон»).

Большой раздел электротерапии составляет применение электрических и электромагнитных полей.

Индуктотермия — метод лечебного применения переменного магнитного поля высокой частоты (13,56 мГц). Действующие факторы индуктотермии — тепло и осцилляторные колебания заряженных частиц и полярных молекул преимущественно в электропроводных тканях.

Под влиянием индуктотермии в области воздействия возникает гиперемия, усиливаются процессы рассасывания, подавляется активность воспаления, повышается лимфо- и кровообращение, понижается мышечный тонус, ускоряются процессы обмена и регенерации, развивается антиспастическое действие, снижается болевая чувствительность (аппарат ИКВ-4).

Применяется при подострых и хронических воспалительных процессах, глубоких инфильтратах и спаечных процессах, спастических состояниях гладких и поперечно-полосатых мышц, для стимуляции функции надпочечников, при эндокринопатических артритах и др.

Весьма широкое распространение в медицине получила УВЧ-терапия — воздействие на организм переменным электрическим полем ультравысокой частоты (27,12 и 40,68 мГц). Поглощение энергии тканями (преимущественно с плохой электропроводностью) сопровождается термическим эффектом и колебательными движениями (осцилляциями) заряженных частиц, приводящими к физико-химическим и структурным изменениям, изменениям коллоидного состояния клеток и тканей.

Электрическое поле ультравысокой частоты оказывает противовоспалительное и антиспастическое действие, способствует дегидратации тканей, стимулирует функции ретикулоэндотелиальной системы, ускоряет регенерацию тканей. Наиболее широко УВЧ-терапия применяется при острых и подострых воспалительных процессах в органах и тканях, при гипотиреозе, сахарном диабете, эндокринопатических артритах.

Используется следующая аппаратура: портативная — УВЧ-62, УВЧ-30, УВЧ-4, УВЧ-50, УВЧ-70; стационарная — УВЧ-300, «Экран-2» и др. Многие из этих аппаратов могут применяться и для проведения УВЧ-индуктотермии.

Микроволновая терапия — воздействие на организм с лечебно-профилактическими целями электромагнитными колебаниями сверхвысокой частоты.

В нашей стране используются микроволны сантиметрового (частота 2375 мГц, длина волны — 12,6 см), дециметрового (соответственно 461,5 мГц и 65 см) и миллиметрового (КВЧ-терапия) диапазона.

Дециметровые волны проникают на большую глубину и поглощаются более равномерно различными тканями. Поглощение микроволн сопровождается тепловыделением, релаксацией дипольных молекул и резонансными явлениями в молекулах белков, аминокислот и липидов.

Микроволны в терапевтических дозах обладают болеутоляющим, противовоспалительным и десенсибилизирующим действием, стимулируют регенеративные процессы, оказывают иммунодепрессивное действие. КВЧ-терапия, кроме того, стимулирует кроветворение и улучшает реологические свойства крови.

Используется аппаратура: для ДВМ-терапии — «Волна-2», ДМВ-15, ДВМ-20; для СМВ-терапии — «Луч-3», «Луч-4», «Луч-11»;

для КВЧ-терапии — аппараты серий «Явь-1», «КВЧ-электроника», «Прамень» и др.

Применяются при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов и позвоночника, облитерирующих заболеваниях сосудов конечностей, гипотиреозе, сахарном диабете и др.

Магнитотерапия. В основе магнитотерапии лежит воздействие на организм постоянным, низкочастотным импульсным или переменным магнитным полем. Оно сопровождается такими физико-химическими сдвигами, как наведение электродвижущей силы, изменение пространственной ориентации макромолекул, состояния воды и жидкокристаллических образований, изменение скорости протекания свободнорадикальных реакций. Магнитные поля обладают седативным, противоотечным, противовоспалительным, гипотензивным, болеутоляющим, мио- и трофикостимулирующим действием.

В последние годы получают распространение общая низкоинтенсивная магнитотерапия и экстракорпоральная аутогемомагнитотерапия, оказывающие влияние на реактивность, регуляцию и метаболизм в организме больных.

Используется следующая аппаратура: аппараты серий «СПОК», «Полюс» и «Индуктор», АМТ-01, МАГ-30, «Полемиг», «АВИМП», «Сета» и др. Для общей магнитотерапии применяются аппараты «Магниготурботрон-2М», АТМТ-01 «Фаворит», «Униспок» с индуктором ИАМВ-5. Для магнитотерапии в эндокринологии выпускается специальный аппарат «Диабспок».

В эндокринологической клинике магнитотерапия может быть использована при гипопаратиреозе, гипертиреозе и его осложнениях, сахарном диабете и его осложнениях, особенно сосудистых, ожирении и метаболическом синдроме.

Ультразвуковая терапия. Ультразвук — механические колебания частиц упругой среды с частотой выше 20 кГц. На организм оказывает механическое (микромассаж тканей, возникновение акустических микропотоков, изменение проницаемости), тепловое (изменение диффузионных процессов, активности ферментов, скорости биохимических реакций) и физико-химическое (образование свободных радикалов, активирование окислительно-восстановительных процессов и обмена углеводов, образование биологически активных веществ, изменение pH) действие.

В лечебных целях применяется чистый ультразвук или ультразвук с лекарственными веществами (ультрафонофорез). Ультразвук в терапевтических дозировках (0,05–0,8 Вт/см^2) стимулирует окислительно-восстановительные процессы, усиливает кровообращение в тканях,

оказывает противовоспалительное и болеутоляющее действие, способствует образованию и выделению биологически активных веществ. Низкочастотный ультразвук (ниже 100 кГц) также оказывает бактерицидное и разрыхляющее действие.

В эндокринологии применяется при рубцово-спаечных изменениях тканей, диабете и его осложнениях. Может использоваться в предоперационной подготовке больных для ускорения заживления операционных ран и предупреждения послеоперационных осложнений.

Используются аппараты серий УЗТ-1, УЗТ-3 и УЗТ-13 («Гамма»), а также «Барвинок» и «Тон».

Наряду с ультразвуком в эндокринологии используют и некоторые другие механические воздействия — массаж, вибротерапия.

Светолечение. Под светолечением понимают применение с лечебными и профилактическими целями инфракрасных, видимых и ультрафиолетовых лучей (от 400 мкм до 180 нм). В основе их действия лежат кинетические, фотохимические, фотофизические процессы, происходящие при поглощении энергии оптического излучения.

Действие инфракрасных (760 нм — 343 мкм) и видимых (400–760 нм) лучей в основном определяется тепловым фактором, вызывающим усиление обменных процессов, фагоцитарной активности лейкоцитов и периферического кровообращения, рассасывание воспалительных инфильтратов, снижение болевых ощущений.

В качестве источников светотеплового излучения применяются лампы инфракрасных лучей, аппараты «Биоптрон», лампы соллюкс, лампа Минина, светотепловая ванна и другие лампы накаливания. В медицинской практике они используются для лечения острых и хронических воспалительных процессов, вяло заживающих ран и язв, ожогов и отморожений, контрактур, спаек и сращений, артропатий, миастении, осложнений сахарного диабета.

Ультрафиолетовые лучи (400–180 нм) обладают бактерицидным, эритемообразующим (с его многообразными биологическими эффектами), витаминообразующим, десенсибилизирующим, противовоспалительным и болеутоляющим действием. Они оказывают нормализующее влияние на вегетативную нервную систему, стимулируют защитные силы организма и обмен веществ.

Применяются наряду с интегральным излучением коротковолновые (КУФ) и длинноволновые (ДУФ) лучи. В лечебных и профилактических целях проводятся местные или общие ультрафиолетовые облучения. Источником искусственных ультрафиолетовых лучей служат люминесцентные лампы высокого давления (типа ДРТ), дуговые бактерицидные лампы (типа ДБ) и люминесцентные эритемные лампы (типа ЛЭ).

Ультрафиолетовые облучения широко применяются при лечении послеоперационных ран, длительно болеющих пациентов, при артропатиях и сахарном диабете, а также для дезинфекции воздуха и инфицированных поверхностей в операционных, перевязочных, палатах и других помещениях.

В последние годы в лечебной практике стали активно использоваться лазеры — оптические квантовые генераторы, источники монохроматических когерентных излучений.

Основные лечебные эффекты лазеротерапии: метаболический, противовоспалительный, анальгезирующий, иммуномодулирующий, десенсибилизирующий и бактерицидный. Аппаратура: «Ягода», «Узор», «ФАЛМ», «ЛИТА», «Люзар-ЛТУ», «Лазурит-3м», «Родник-01» и др. Получает распространение в лечебной практике и сочетанный метод лазеротерапии —магнитолазерная терапия (аппараты «МИЛТА», «РИКТА», «Азор», «АМЛИТ» и др.).

В эндокринологии используется при эндокринопатических артритах, тимусзависимых иммунодефицитных состояниях, диабетической стопе, аутоиммунных тиреоидитах и др.

Теплолечение. К теплолечению относится использование с лечебными целями различных нагретых сред — пелоидов (иловая грязь, сапропели, сопочная грязь, торф) и пелоидоподобных веществ (парафин, озокерит, нафталан и др.).

Общее в физиологическом влиянии указанных факторов на организм — их тепловое действие, сопровождающееся изменением терморегуляции, перераспределением крови, изменением дыхания, обмена веществ. Теплолечение оказывает также десенсибилизирующее, противовоспалительное и рассасывающее действие, способствует регенерации.

Основными показаниями для теплолечения служат заболевания суставов конечностей и позвоночника различного характера, гипопаратиреоз, сахарный диабет, ожирение и др.

Наряду с теплом в физиотерапии применяют воздействия низкими температурами для охлаждения тканей, органов или всего организма — локальная или общая криотерапия. Общая криотерапия (аэрокриотерапия) приводит к расходованию большого количества энергии за время процедуры (от 1000 до 3000 ккал), что дает основание использовать ее в комплексном лечении ожирения.

Водолечение. В лечебных и профилактических целях вода (пресная или содержашая газы, минеральные компоненты, лекарственные вещества) используется в виде душей, ванн и других наружных процедур. Особо стоит питьевое лечение минеральными водами.

В основе действия водолечебных процедур на организм лежит тепловое, механическое и химическое раздражение. В организме они вызывают изменения со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем, общего обмена веществ, теплообмена и др. В зависимости от температуры воды все водолечебные процедуры условно делятся на холодные (ниже 20 °С), прохладные (20–33 °С), индифферентные (34–36 °С), теплые (37–39 °С) и горячие (40 °С и выше). Представление о составе основных лечебных ванн дает табл. 15.1.

Водолечебные процедуры показаны при воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях опорно-двигательного аппарата и мягких тканей, дегенеративных и воспалительных заболеваниях центральной и периферической нервной системы, хронических интоксикациях различной этиологии, гипотиреозе, ожирении, тиреотоксикозе, сахарном диабете и др.

Таблица 15.1

Сведения об основных компонентах лечебных ванн

Название ванн	Содержание основного действующего компонента	Температура воды, °С; продолжительность ванны, мин
Хлоридные натриевые (соленые, морские)	10–20 г/л поваренной (морской) соли	35–37; 12–15
Йодобромные	25 г бромида калия и 10 г йодида натрия в ванне	35–37; 10–15
Сульфидные (сероводородные)	50–150 мг/л сероводорода	35–37; 8–12
Углекислые	1–2 г/л углекислоты	35-36; 7–15
Кислородные	30–40 мг/л кислорода	35–36; 10–20
Азотные	20–25 мг/л азота	34–36; 10–15
Радоновые	36,4–109,2 нКи/л радона	35–36; 10–20
Скипидарные	20–70 мл скипидарной эмульсии на ванну	36–38; 10–15
Жемчужные	Воздух, пропускаемый через воду под давлением	34–36; 10–15
Шалфейные	400 г сгущенного конденсата шалфея на ванну	35–37; 10–15
Озоновые	30–40 мг/л озона	35–36; 10–15

Душ-массаж — массирование больного, находящегося в ванне, струей воды. Применяется при лечении остаточных явлений после травматических повреждений опорно-двигательного аппарата, при заболеваниях суставов, мышц и сухожилий, вяло гранулирующих ранах и язвах, лимфостазах, ангиопатиях, нарушениях двигательной функции кишечника, диабетической нейропатии, ожирении.

Такие физиотерапевтические процедуры, как франклинизация, аэроионизация, аэрозоль- и электроаэрозольтерапия, в эндокринологии назначаются реже, в основном при лечении осложнений различных заболеваний эндокринной системы.

15.2. Санаторно-курортное лечение больных с заболеваниями эндокринной системы

В профилактике и лечении заболеваний, в реабилитации эндокринологических больных важное место занимает санаторно-курортное лечение, которое осуществляется в санаториях-профилакториях, местных санаториях и на курортах.

Санаторно-курортное лечение направлено на стимуляцию защитно-приспособительных сил и гомеостатических механизмов организма, повышение функциональной активности важнейших органов и систем. Основу санаторно-курортного лечения составляет использование естественных (природных) лечебных факторов — минеральных вод (бальнеолечение), лечебных грязей (грязелечение) или климата (климатолечение). В соответствии с преобладающим лечебным фактором курорты принято дифференцировать на бальнеологические, грязевые, климатические и смешанные. В комплексном санаторно-курортном лечении наряду с природными физическими факторами применяются диетическое питание, лечебная физкультура, преформированные физические факторы и (при необходимости) лекарственные средства. Все лечебные мероприятия проводятся в рамках санаторного режима, который может быть щадящим, тонизирующим и тренирующим. Санаторно-курортное лечение показано больным ожирением (в том числе вторичными эндокринными формами), сахарным диабетом, гипотиреозом и тиреотоксикозом. Необходимые для санаторно-курортного отбора больных сведения приведены в табл. 15.2 (Боголюбов В.М. и соавт., 1986).

Таблица 15.2

Показания к санаторно-курортному лечению больных с заболеваниями эндокринной системы

№	Название болезни	Форма, стадия, степень заболевания, вид лечения (санаторное, амбулаторное)	Курорты, санатории, специализированные отделения
1	Ожирение	Первичное, алиментарно-конституциональное, I–III степени, без явлений декомпенсации кровообращения. Вторичные эндокринные формы ожирения при удовлетворительном общем состоянии. Санаторное или амбулаторное лечение	Местные санатории для лиц с заболеваниями органов пищеварения, с нарушениями обмена веществ. Курорты с питьевыми минеральными водами: Анкаван, Арчман, Аршан, Березовские Минеральные Воды, Боржоми, Горячий Ключ, Джермук, Джалал-Абад, Друскининкай (сан. «Нямунас»), Ессентуки, Истису, Краинка, Мардакян, Пятигорск, Трускавец, Озеро Шира, Шмаковка. Курорты климатические, приморские: Новый Афон, Отрадное, Паланга, Светлогорск, Сухуми, Феодосия, Южный берег Крыма, Юрмала
2	Тиреотоксикоз	Первичного и вторичного генеза, легкой и средней (в нежаркое время года) степени тяжести без выраженных осложнений. Санаторное или амбулаторное лечение	Местные санатории. Климатические курорты: Паланга, Пярну, Юрмала, Отрадное, Светлогорск, Санкт-Петербургская курортная зона, Кисловодск (весной и осенью), Белокуриха, а также курорты с йодобромными водами: Усть-Качка, Кудепста, Чартак, Хадыженск
3	Сахарный диабет	Латентный, явный (выраженный), лёгкой и средней степени	Курорты с питьевыми минеральными водами: Ессентуки (сан. «Коммунист»), Боржоми

Окончание табл. 15.2

№	Название болезни	Форма, стадия, степень заболевания, вид лечения (санаторное, амбулаторное)	Курорты, санатории, специализированные отделения
		тяжести в состоянии стабильной компенсации, без проявлений ацидоза. Санаторное лечение	(сан. «Ликани»), Березовские Минеральные Воды, Джермук (сан. «Джермук»), Друскининкай (сан. «Нямунас»), Ждановичи (сан. «Криница»), Красноусольск, Миргород (сан. «Миргород»), Трускавец (сан. «Каштан»). Специализированные санатории: им. Чкалова (Звенигород), Казанский (Татарстан)
4	Гипотиреоз	Нетяжелые формы гипотиреоза и микседемы, сопровождающиеся тиреогенным ожирением, дистрофическими изменениями в суставах и позвоночнике. Санаторное или амбулаторное лечение	Санатории и курорты те же, а также климатические приморские курорты Черноморского побережья: Новый Афон, Сухуми, Южный берег Крыма; курорты с питьевыми минеральными водами: Боржоми, Друскининкай, Ессентуки, Пятигорск

Противопоказаниями для санаторно-курортного лечения служат следующие заболевания и состояния:

- пёрвичное нейроэндокринное (гипоталамо-гипофизарное) ожирение, вторичное эндокринное ожирение органического генеза, церебральное ожирение, любые формы ожирения IV степени при недостаточности кровообращения выше 2А стадии;
- сахарный диабет тяжелой степени с истощением, выраженным кетоацидозом, прекоматозное состояние, лабильное течение (частые гипогликемические состояния);
- тиреотоксикоз тяжелой степени или с выраженными осложнениями (тиреотоксическое сердце и др.);
- тяжелые формы гипотиреоза;
- общие противопоказания, исключающие направление больных на курорты и в местные санатории.

К последним относятся: все заболевания в острой стадии, хронические заболевания в стадии обострения или осложненные острогнойными процессами; острые инфекционные заболевания; все венерические заболевания в острой или заразной форме; психические заболевания; эпилепсия; все болезни крови в острой стадии или стадии обострения; кахексия; злокачественные новообразования; эхинококк любой локализации; часто повторяющиеся обильные кровотечения; все формы туберкулеза в активной стадии; все заболевания и состояния, требующие стационарного лечения или хирургического вмешательства; все заболевания, при которых больные не способны к самостоятельному передвижению и самообслуживанию.

15.3. Физические факторы в лечении отдельных эндокринных заболеваний

В данном разделе будут рассмотрены эндокринные заболевания, в комплексной терапии которых физические факторы применяются систематически и могут существенно влиять не только на эффективность лечения, но и на развитие осложнений и прогрессирование патологического процесса.

Сахарный диабет. Лечение больных сахарным диабетом — комплексное, направленное на основное заболевание, на различные осложнения и другие болезни, усугубляющие его течение. Наряду с основными методами лечения (диетотерапия, пероральные сахаропонижающие препараты, инсулинотерапия, другие патогенетические фармакологические средства) существенную (хотя и вспомогательную) роль в комплексной терапии играют лечебные физические факторы.

Задачи физиотерапии: стимуляция защитных сил и улучшение общего состояния организма, повышение толерантности тканей к углеводам и активности противодиабетических средств, предотвращение прогрессирования сахарного диабета и его осложнений, нормализация обмена веществ, нервной и эндокринной регуляции, функций поджелудочной железы.

Физические средства показаны при латентном диабете, легких и среднетяжелых формах течения явного диабета, а также при некоторых последствиях (ангиопатия, полинейропатия, гепатоз и др.) тяжелого диабета. Больным тяжелой формой диабета с кетоацидозом физиотерапия противопоказана.

Физические факторы у больных диабетом применяются на область поджелудочной жлезы для ее стимуляции, с целью общего воздействия

на организм и для борьбы с осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Не рекомендуется назначать их в часы, соответствующие пику действия инсулина во избежание гипогликемических реакций.

Для местных воздействий можно использовать синусоидальные модулированные токи (СМТ).

СМТ вызывают гипогликемизирующий эффект и оказывают нормализующее действие на показатели липидного обмена. При легкой и средней степени тяжести диабета амплипульстерапия проводится при следующих параметрах: переменный режим, III и IV р.р., глубина модуляции — 50–75 %, частота — 70 Гц, длительность посылок — 2–3 с, по 4–5 мин при каждом роде работ. Курс лечения состоит из 12–15 процедур. При среднетяжелом и тяжелом компенсированном течении сахарного диабета 1-го типа параметры тока более щадящие: переменный режим I и IV р.р., 50–75 %, 100–70 Гц, длительность — 2–3 с, по 2–3 мин каждого вида тока. Электроды располагаются поперечно по отношению к поджелудочной железе.

Синусоидальные модулированные токи могут быть использованы и для лекарственного электрофореза. При сахарном диабете легкой и средней степени тяжести применяется электрофорез СМТ бигуанидами из межэлектродного пространства: два электрода (анод) по 100 см^2 располагаются в правом и левом подреберье, а участок кожи между ними смачивается раствором бигуанида (10,0 мг в 2 мл 50 % ДМСО); катод помещается сегментарно поперечно к аноду. Процедура проводится ежедневно при следующих параметрах тока: II режим, IV р.р., 70 Гц, 75–100 %, длительность 4–6 с, продолжительность 15 мин, курс лечения состоит из 10 процедур.

Амплипульс-электрофорез 0,05–0,18 % раствора манинила проводится за 4–6 ч до максимального подъема сахара (раздвоенный анод помещается на нижнегрудной и верхнепоясничный отделы позвоночника, кожа между ними смачивается раствором манинила; катод — на эпигастральную область). Указанные препараты можно вводить и гальваническим током.

Для лекарственного электрофореза целесообразно использовать и обычные лекарственные средства: пирилен, гексоний (они влияют на инсулярный аппарат, нормализуя функцию надпочечников); никотиновую кислоту (улучшается функция поджелудочной железы, нормализуется сосудистый тонус); препараты магния (он участвует в окислительном фосфорилировании углеводов, снижает артериальное давление, гиперхолестеринемию, особенно показан на область печени при диабетических гепатозах); препараты калия (он необходим для образования гликогена в печени и осуществления мышечного сокра-

щения; при полиурии он усиленно выводится из организма, что вызывает судорожный синдром в икроножных мышцах); препараты меди (она способствует снижению содержания сахара в крови, улучшает углеводный обмен, снижает средней интенсивности гипергликемию, тормозит активность инсулиназы, способствует профилактике ангиопатии), препараты цинка (способствует улучшению функционального состояния островков Лангерганса, тормозит активность инсулиназы) и др. Электрофорез указанных препаратов можно проводить поперечно на область поджелудочной железы, а также по общей методике Вермеля при легкой и средней степени тяжести сахарного диабета.

Хорошие результаты получены и после гепарин-электрофореза на область поджелудочной железы. Он вызывал снижение потребности в инсулине в 2 раза у 1/3 больных СД 1-го типа и снижение дозы пероральных сахароснижающих препаратов у 45% больных СД 2-го типа. Положительный эффект сохранялся в течение 6–12 месяцев.

Заслуживает внимания и так называемый внутритканевой электрофорез в области поджелудочной железы инсулина и сахаропонижающих препаратов. К сожалению, в научно-методическом аспекте этот вопрос пока разработан слабо.

Инсулин может использоваться и для обычного транскутанного электрофореза (с анода). Согласно экспериментальным исследованиям, за 10 мин электрофореза при плотности тока до 0,1 мА/см^2 вводится около 10 ед. инсулина.

Электрофорез удлиняет развертывание действия препарата до 12–13 ч, а общий срок действия — до 40 ч. Заслуживает внимания и ингаляционная инсулинотерапия, которая может составить альтернативу подкожным инъекциям инсулина (Skyler J. и др., 1998).

Стимулирование поджелудочной железы достигается применением электромагнитного поля дециметрового диапазона (аппарат «Волна-2»). Воздействие на область проекции поджелудочной железы осуществляется со стороны брюшной стенки (20–30 Вт, 10 мин, ежедневно, 12–15 процедур).

Гипогликемический эффект достигается как за счет непосредственного действия на секреторную активность поджелудочной железы, так и вследствие опосредованного влияния на ЦНС с вовлечением гипоталамо-гипофизарной системы. Дополнительно ДМВ-терапию можно провести еще на 2 поля (область голени, сзади, 40 Вт, по 7–10 мин). При этом отмечается уменьшение болей, судорог в икроножных мышцах. Может использоваться и СМВ-терапия (20–40 Вт, 10–12 мин, 8–10 процедур). Микроволны оказывают гипосенсибилизирущее действие, улучшают функцию печени и кишечника, нормализуют липидный обмен.

Патогенетически оправдано назначение электрического поля УВЧ поперечно на эпигастральную область и сегменты позвоночника на уровне D_7—D_9 (по 10—12 мин, курс — 8—10 процедур), ультравысокочастотной индуктотермии (УВЧ-индуктотермия) или индуктотермии на надчревную область (слаботепловая доза, 10—15 мин, курс — 10—12 процедур). Все высокочастотные факторы улучшают внешне- и внутрисекреторную функции поджелудочной железы. Их нежелательно применять на область поясницы во избежание стимуляции коры надпочечников.

Оправдано назначение УВЧ при легкой и средней степени тяжести сахарного диабета, больным с компенсированным диабетом.

УВЧ-терапия у больных сахарным диабетом может проводиться и по трансцеребральной методике (7—10 мин).

Больным сахарным диабетом средней и тяжелой формы можно использовать низкочастотную магнитотерапию на область поджелудочной железы (15—20 мТл, 10—15 мин, 10—12 процедур). Отчетливое сахаропонижающее действие обнаруживается после 3—5 процедур.

Достаточный гипогликемизирующий эффект дает и ультразвуковое воздействие (интенсивность 0,4 Вт/см^2, 880 кГц, 5 мин, режим непрерывный, курс лечения — 10 процедур).

В основе механизма действия ультразвука лежит стимулирование секреции инсулина, улучшение углеводного обмена.

Наряду с высокочастотным используется и низкочастотный (44 кГц) ультразвук (2 мкм, 3—5 мин) на область поджелудочной железы. Дополнительно озвучивается сегментарная зона на уровне Th_7—Th_{12} (по 2 мин). Низкочастотная фонотерапия улучшает инсулинпродуцирующую функцию поджелудочной железы, что способствует более быстрому наступлению компенсации сахарного диабета, снижению дозы сахаропонижающих препаратов независимо от типа диабета и длительности заболевания (Зубкова С.Т. и др., 1999).

Положительный эффект при сахарном диабете оказывает гидроаэроионизация йода (дозировка 90—110 тыс. легких отрицательных, 14—18 тыс. положительных ионов в 1 см^2 воздуха, ежедневно, курс — 22—24 процедуры).

При этом наблюдается нормализация углеводного и липидного обмена, так как повышается активность эндогенного инсулина. Методика особенно показана больным сахарным диабетом легкой степени тяжести с сопутствующими гипертонической болезнью и атеросклерозом.

Отмечаются положительные результаты и при использовании в комплексном лечении больных сахарным диабетом методов пунктурной физиотерапии, в частности лазеропунктуры, магнитолазеропунктуры и КВЧ-пунктуры. Их применение способствует компенса-

ции обмена веществ, стабилизации течения заболевания, оказывает гипогликемизирующее действие.

Гораздо большее распространение получили общие воздействия физическими факторами, позволяющие улучшить общее состояние организма, предотвратить прогрессирование диабета и развитие осложнений.

Одним из эффективных методов считается внутреннее применение минеральных вод (соляно-щелочных, углекислых, гидрокарбонатных, сульфидных), благоприятно влияющее на основные проявления заболевания — гипергликемию, глюкозурию, полиурию и кетоз. Минеральные воды, как оказалось, улучшают секрецию инсулина, повышают его активность, стимулируют гликогенообразовательную функцию печени, ослабляют действие контринсулярных механизмов, нормализуют белковый и липидный обмен.

Питье минеральной воды назначается 3 раза в день за 45–60 мин до приема пищи. Начинают с небольших доз воды (50–100 мл) и при хорошей переносимости постепенно переходят к оптимальным дозам (200–300 мл на прием). При наличии ожирения и заболеваний сердечно-сосудистой системы разовая доза не должна превышать 200 мл. При сопутствующих гипер- и гипосекреторных нарушениях желудка питье воды проводится соответственно за 1–1,5 ч или 15–30 мин до еды. При мочекаменном диатезе количество приемов воды может быть увеличено до 5–6 в день, а при плохой ее переносимости уменьшено до 1–2 раз. Температура минеральной воды определяется не столько основным заболеванием, сколько наличием сопутствующих нарушений.

Питьевое лечение минеральными водами противопоказано при обострении заболевания, состоянии декомпенсации, тяжелой форме сахарного диабета, наличии кетоза, прекоматозного состояния и общих противопоказаниях.

Наиболее часто используемые при сахарном диабете минеральные воды «Миргородская», «Свалява», «Нафтуся», «Лужанская», «Боржоми», «Нарзан», «Джермук», «Ессентуки», «Исти-Су», а из белорусских — «Ждановичская», «Хомская», «Бобруйская», «Рассветовская» и др.

Внутреннее применение минеральной воды может осуществляться и другими методами: лечебные клизмы, подводные промывания кишечника.

Из бальнеологических процедур полезны кислородные, озоновые, углекислые, хлоридные натриевые, радоновые и сероводородные ванны.

Указанные ванны применяются при сахарном диабете легкой и средней степени тяжести, а при тяжелой степени тяжести — только при отсутствии кетоацидоза.

Ванны улучшают обмен веществ, благоприятно влияют на состояние нервной системы, особенно вегетативной, снижают уровень сахара в крови.

Методики лечения зависят от тяжести заболевания, характера сопутствующих заболеваний и осложнений. При латентном диабсте и легкой степени его тяжести газовые ванны (сульфидные, углекислые) применяются при температуре 35–36 °С, другие — при 36–38 °С; продолжительность — 12–15 мин, курс лечения — 12–15 ванн.

При компенсированных формах диабета средней и тяжелой степени целесообразно применять минеральные ванны более низкой температуры: для газовых ванн — 34–35 °С, для безгазовых — 35–36 °С, курс лечения и продолжительность ванны уменьшаются соответственно до 10–12 процедур и до 12 мин.

У лиц пожилого возраста, при сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, тирсотоксикозе легкой степени ванны проводятся по щадящей методике: температура — 33–36 °С, длительность процедуры — до 10 мин, курс лечения состоит из 8–10 ванн.

Такую же методику можно применить больным тяжелой степени после установления компенсации углеводного обмена или близкого к ней состояния.

Для оказания успокаивающего и противозудного действия назначаются азотные, хвойные или хвойно-валериановые ванны индифферентных температур, ежедневно или через день (на курс — 10–12 ванн). Их можно применять и у больных сахарным диабетом средней и тяжелой степени тяжести в период установления компенсации обменных нарушений при отсутствии кетоацидоза.

При осложненном течении сахарного диабста (нейропатии, ангиопатии) используются «сухие» углекислые, сероводородные, углекислосероводородные, скипидарные, особенно из желтой эмульсии, ванны. Больным сахарным диабетом с ожирением показаны радоновые ванны (1,5–3,0 кБк/л, 10–15 мин).

Гидротерапия используется в основном для лечения неврологических расстройств и ожирения. Назначаются душ Шарко, шотландский душ, душ-массаж по методикам лечения ожирения. Более интенсивные душевые процедуры применяются при легкой и средней степени тяжести сахарного диабета (максимальная и минимальная температуры не должны выходить за пределы 38–40 °С и 25–20 °С). При диабете показаны мягкие душевые воздействия (дождевой, восходящий).

Больным сахарным диабетом показаны облучения ультрафиолетом. Их можно проводить в виде общих (по основной схеме) или местных воздействий.

УФ-лучи стимулируют общий обмен, обмен кальция и фосфора, витаминов, снижают уровень сахара в крови и гликогенообразование. Они повышают барьерные свойства кожи и играют профилактическую роль при кожных инфекциях у больных диабетом.

При сахарном диабете в силу различных причин и механизмов развивается кислородная недостаточность. Ее устранению способствует назначение кислородных коктейлей или гипербарической оксигенации (ГБО), а также синглетно-кислородная терапия.

Кислородные коктейли показаны при любой степени тяжести сахарного диабета, с ожирением и без него. Кислород, всосавшийся в пищевом канале, попадает через воротную вену в печень и способствует окислению недоокисленных продуктов обмена. При приготовлении коктейля можно пользоваться настоями и отварами из лекарственных растений (плоды шиповника и черники, листья грецкого ореха, толокнянки, земляники и черники, стручки фасоли и др.) с добавлением сорбита или ксилита (20–30 г на 1 л). Принимают за 1–1,5 ч до еды до 1 л кислородной пены; в разгрузочные дни — 3–4 раза в день.

Лечение кислородом под повышенным давлением (ГБО) позволяет увеличить содержание растворенного в артериальной крови кислорода. Гипогликемизирующий эффект ГБО связывают со снижением активности симпатоадреналовой системы и уровня контринсулярных гормонов, восстановлением газового состава крови, нормализацией ее кислотно-основного состава, что повышает чувствительность рецепторов тканей к инсулину.

Курс ГБО включает 10–15 ежедневных процедур, длительностью 40–60 мин при давлении в 2 атмосферы. ГБО показана больным сахарным диабетом в состоянии декомпенсации.

При относительной инсулиновой недостаточности с сопутствующей гипертонической болезнью, церебральным атеросклерозом и ИБС применяется электросонтерапия как метод патогенетической немедикаментозной терапии (10 Гц, 30–40 мин, ежедневно или через день, курс — 16–20 процедур). Электросон оказывает влияние на гормональные контринсулярные факторы, обладает гипотензивным и антиангинальным эффектом, корригирует углеводный и липидный обмен. С этой же целью могут применяться и современные разновидности электросонтерапии, в частности транскраниальная электроаналгезия.

Больным с легкой формой сахарного диабета, а также нейроангиопатиями и некоторыми другими осложнениями можно использовать различные модификации рефлексотерапии. Для воздействий на точки акупунктуры наряду с иглами используются электрический ток, лазерное излучение, точечный массаж, магнитное поле и др.

При проведении иглорефлексотерапии обычно применяется второй вариант тормозного метода с продолжительностью воздействия до 40 мин. Назначаются 2–3 курса, по 8–10 процедур каждый. У больных сахарным диабетом иглорефлексотерапия позволяет снизить или нормализовать уровень сахара в крови, уменьшить сопутствующие нарушения, устранить явления инсулинорезистентности, улучшить общее состояние. Хороший результат метод дает также при лечении больных сахарным диабетом с ангиопатиями и нейропатией мочевого пузыря.

Важный компонент комплексной терапии больных сахарным диабетом — лечебная физкультура. Эффективность физических упражнений при сахарном диабете обусловлена повышением общей тренированности организма больных, активацией окислительно-восстановительных процессов, повышением утилизации глюкозы тканями, усилением действия инсулина. Занятие ЛФК сравнивают с дополнительной инъекцией инсулина. Дозированные физические упражнения благоприятно влияют на нервную и сердечно-сосудистую системы, что также весьма полезно при сахарном диабете.

Больным рекомендуются легкие гимнастические упражнения с возрастающей мышечной нагрузкой, но не вызывающие утомления. Их следует комбинировать с дыхательными упражнениями, а у больных с ожирением — с тренировками брюшного пресса. Продолжительность занятий — 20–30 мин в день. При легких формах диабета показана трудотерапия, лучше на воздухе. Непосредственно после занятий ЛФК с целью повышения скорости окислительных процессов показаны обтирания, души, массаж или самомассаж.

Следующее направление физиотерапии у больных сахарным диабетом — применение физических факторов для лечения осложнений и сопутствующих заболеваний.

При сопутствующих болезнях наиболее часто используются массаж, грязелечение, электротерапия и др.

Массаж больным сахарным диабетом назначается с различными целями и по различным методикам. Общий массаж рекомендуется больным с сопутствующими ожирением, подагрой, местный — при остеохондрозе, заболеваниях суставов, атонии кишечника. Массаж конечностей (15–20 мин) применяется после физических упражнений ввиду его благоприятного влияния на утомленные мышцы, а также на периферическое кровообращение. Массаж на шейно-воротниковую область (10 мин) эффективен при невротическом синдроме.

Массаж следует проводить осторожно, так как кожа у больных отличается сухостью и наклонностью к дерматитам.

Грязелечение как вспомогательное средство целесообразно включать в комплексную терапию больным сахарным диабетом для лечения сопутствующих заболеваний опорно-двигательного аппарата, периферической нервной системы, органов малого таза у женщин, органов пищеварения. При латентном и легкой степени тяжести диабете процедуры назначаются по 15–20 мин через день при температуре 40–42 °С, курс лечения — 8–10 аппликаций, на одну процедуру берут не более 20–25 кг лечебной грязи.

При средней тяжести сахарного диабета, при тяжелой компенсированной форме грязелечение проводится по щадящей методике: температура — 38–40 °С, длительность процедуры — 10–12 минут, 2–3 раза в неделю, курс — не более 8 аппликаций. Количество лечебной грязи на одну процедуру — до 12–15 кг. При грязелечении исключается применение общих грязевых аппликаций, при появлении кетоацидоза лечение прекращается.

Если грязелечение противопоказано, можно использовать более щадящий вариант — электрогрязелечение, которое больные переносят значительно лучше (курс — 8–10 процедур).

При сопутствующих заболеваниях суставов, периферической нервной и гепатобилиарной системы можно использовать и другие теплоносители (озокерит, парафин, нафталан, песок) по общепринятым методикам: ежедневно или через день, курс лечения — 10–12 процедур. Не показаны они при тяжелой форме сахарного диабета. При наличии у больных подострых и хронических воспалительных процессов, невралгий или миалгий можно воспользоваться инфракрасным излучением (облучатели типа соллюкс).

Душевые процедуры можно применять при сопутствующих заболеваниях по разным методикам: восходящий душ — для лечения простатита, геморроя, проктита, хронических воспалительных заболеваний женских половых органов и др. Подводный душ-массаж назначается при миозитах, заболеваниях и травмах опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы; шотландский душ — при атонических запорах, ожирении.

При лечении заболеваний опорно-двигательного аппарата и органов пищеварения, гинекологических и сердечно-сосудистых заболеваний можно применять физиотерапию больным с компенсированным сахарным диабетом по общепринятым методикам. Для этих целей используются электрофорез лекарственных веществ, магнитотерапия, микроволновая (СМВ и ДМВ) и ультравысокочастотная терапия, электростимуляция и ультразвуковая терапия.

Специфическое осложнение сахарного диабета — поражение сетчатки глаз (ретинопатия). Рассасыванию кровоизлияний в сетчатку глаз способствует гепарин-электрофорез по глазнично-затылочной методике (15–20 мин, сила тока – до 1 мА, курс лечения — 8–10 процедур, ежедневно).

В соответствии с клиническими проявлениями поражений сетчатки для электрофореза могут использоваться калия йодид, кальция хлорид, никотиновая кислота, фибринолизин, лидаза, трипсин, химотрипсин и др.

Увеличение остроты зрения, рассасывание кровоизлияний, обратное развитие ишемического отека сетчатки отмечено при ГБО. Она не показана больным с пролиферативной стадией ретинопатии, с синдромом Киммелстила—Уилсона. С этими же целями оправдано назначение переменного магнитного поля на область глаз (ток синусоидальный, непрерывный — 10–15 мТл, по 10–15 мин, курс лечения — до 15 процедур).

Больным с ретинопатией можно назначать ультрафонотерапию (0,2–0,3 Вт/см^2, 3–7 мин, 10–12 ежедневных процедур). При наличии помутнения и кровоизлияния в стекловидном теле эффективно назначение ультрафонофореза папаина, дицинона или фибринолизина при тех же параметрах.

Диабетические ангиопатии нижних конечностей — это проявление генерализованных сосудистых поражений (капилляров, артерий, венул, сосудов среднего и крупного калибра).

Физические факторы применяются в доклинической, функциональной, органической и язвенно-некротической стадиях заболевания. Они действуют на процессы микроциркуляции с коррекцией нарушений тонуса микрососудов, реологических свойств крови и транскапиллярного обмена, способствуют улучшению кровоснабжения путем снятия спазма магистральных сосудов и развития коллатералей.

При I и II стадиях заболевания применяется дарсонвализация нижних конечностей (ежедневно или через день, 10–15 процедур на курс лечения). В лечении диабетической ангиопатии можно использовать ДМВ-терапию. Воздействуют на обе голени (30–50 Вт, 8–10 мин), а также на проекцию поджелудочной железы (20–30 Вт, 7–10 мин, 10–12 процедур). ДМВ-терапия способствует улучшению общего состояния больных, уменьшению болей и судорог в икроножных мышцах, улучшению кровотока в ногах, уменьшению гипергликемии и глюкозурии, снижению уровня контринсулярных гормонов.

При ангиопатиях ног положительные результаты дает применение по продольной методике УВЧ-терапии (слаботепловая доза, 10–15 мин, 10–12 процедур).

При ангиопатиях широко используется электрофорез лекарственных веществ: гепарина, препаратов магния и йода, никотиновой кислоты, новокаина, препаратов лития, цинка и марганца, эуфиллина. Воздействие можно проводить продольно на конечности, по методике четырех- или двухкамерных гальванических ванн. Курс лечения состоит из 10—12 процедур (в стационарных условиях они проводятся ежедневно, амбулаторно можно и через день).

Оправдано применение бифореза лекарственных веществ: гепарин (сегментарно) — магний (на конечности); новокаин — эуфиллин. Эффективно применение сочетанного метода — индуктотермоэлектрофореза йода на нижние конечности (курс 10—15 процедур, продолжительность 20—25 мин).

При диабетических ангиопатиях и микроангиопатиях при легкой и средней тяжести сахарного диабета в стадии компенсации углеводного обмена применяются синусоидальные модулированные токи. Воздействие можно проводить по двум вариантам.

I вариант оказывает более выраженное влияние на периферическую гемодинамику, II вариант — на обменные процессы. Амплипульстерапия способствует снижению уровня глюкозы в крови (у всех больных), уменьшает выраженность болевого синдрома, отечность, нормализует тонус сосудистой стенки, снижает активность коры надпочечников, уменьшает уровень глюкокортикоидов, улучшает усвоение глюкозы всеми клетками организма.

Методика I варианта предусматривает воздействие паравертебрально (Th_1—L_5; 1-е поле) и поперечно на стопы (2-е и 3-е поля) при следующих параметрах: I режим, III и IV р.р., 50—75 %, 30 Гц (при снижении тонуса сосудов) или 70 Гц (при повышении тонуса сосудов), длительность 2—3 с, по 4—5 мин каждого тока.

При II варианте также предполагается воздействие на 3 поля (1-е поле — поперечно на поджелудочную железу, 2-е и 3-е поля — поперечно на стопы). Параметры тока те же, только на 1-е поле частота устанавливается 70 Гц, на 2-е и 3-е поля — 30 Гц. Лечение синусоидальными модулированными токами проводится ежедневно в течение 15 дней.

Диадинамические токи применяются аналогично: 1-е и 2-е поля — область симпатических узлов соответствующего сегмента позвоночника (ток ДН — 2—3 мин, поочередно с каждой стороны), 3—4-е поля — поперечно на стопы (ток КП ± 1,5 мин). При тяжелых компенсированных поражениях воздействие импульсными токами проводится только сегментарно.

Улучшает периферическое кровоснабжение и купирует болевой синдром переменное магнитное поле низкой частоты. Для воздействия

можно использовать любые аппараты для магнитотерапии, дающие переменное или бегущее импульсное магнитное поле (по 10–15 мин, ток синусоидальный непрерывный, курс лечения — до 15 процедур). Магнитотерапия больше показана больным с повышенным сосудистым тонусом, при сопутствующей артериальной гипертензии. По специальной методике (аппарат «Диабспок», 35–45 мТл, 15–30 мин, 8–10 процедур) магнитотерапия эффективна даже при синдроме диабетической стопы.

Хороший лечебный эффект дает ГБО у больных с диабетической ангиопатией, даже при диабетической гангрене. При этом происходит улучшение кровотока, исчезновение болевого синдрома, нормализация цвета кожи.

Уменьшение болей, улучшение пульсации, ускорение кровотока, потепление ног наблюдается у больных при использовании иглорефлексотерапии и лазеропунктуры (по 5–10 с, на одну точку, за процедуру используются 10–12 точек, курс лечения — 10–12 процедур). Наиболее выраженный эффект отмечается у больных с функциональными вазомоторными расстройствами.

В последнее время у больных с диабетическими ангиопатиями применяется лазерное облучение крови (через иглу в локтевую вену, мощность излучения на выходе 2 мВт, 60 мин, 8–10 процедур). У больных при сахарном диабете 1-го типа отмечается уменьшение болей, исчезновение судорог, ускорение кровотока, повышение активности ферментов антиперекисной защиты.

При синдроме диабетической стопы эффективна комбинированная методика лазеротерапии. Она заключается в наружном сканирующем воздействии инфракрасным лазером в импульсном режиме (2–4 Вт в импульсе, 8–15 мин) и последующем (через 30–40 мин) проведении ВЛОК с помощью гелий-неонового лазера (1–2 мВт, 30–45 мин, 10–12 процедур).

Ряд авторов указывает на эффективность при диабетических ангиопатиях аппликаций нафталана и озокерита.

Одно из наиболее часто встречающихся осложнений сахарного диабета — диабетическая полинейропатия, сопровождающаяся болями, парестезиями, мышечными атрофиями. Для улучшения проводимости импульсов по нервным волокнам и нормализации состояния вегетативной нервной системы широко используется электрофорез лекарственных веществ. Можно применять местноанестезирующие (новокаин), сосудорасширяющие (магния сульфат, эуфиллин) препараты, а также вещества, улучшающие проводимость по нервно-мышечному аппарату (прозерин, галантамин, нивалин).

Воздействие гальваническим током можно проводить по методикам камерных гальванических ванн или продольно на конечности. Для электрофореза можно использовать также синусоидальные модулированные токи (II режим, I и III р.р. по 5–8 мин, 100 Гц, 75 %, длительность полупериодов 2–3 с).

Достаточно эффективная процедура — йод-галантамин-электрофорез-индуктотермия.

На дистальные отделы конечностей при I, II степени тяжести сахарного диабета можно применять парафиновые, озокеритовые или грязевые аппликации. Хорошо чередовать их с электрофорезом лекарственных веществ.

Для купирования болевого синдрома применяются синусоидальные модулированные или диадинамические токи на дистальные отделы конечности по методике обезболивания. При неустойчивой компенсации сахарного диабета, вегеталгиях импульсные токи можно использовать на сегментарные зоны.

Эффективен амплипульс-электрофорез 2,5 % раствора никотинамида по продольной методике (выпрямленный режим, III–IV род работы, 80–100 Гц, 75–100 %, по 5–7 мин).

На состояние вибрационной чувствительности положительно влияет комплекс, включающий магнитотерапию (переменное магнитное поле, 10–15 мин на пояснично-крестцовую область) и йодобромные ванны. При устойчивой компенсации оправдано назначение подводного душа-массажа нижних конечностей (1,5 атм, 10–15 мин, курс — 10–12 процедур) в чередовании с грязевыми аппликациями по типу «высоких носков», «брюк». Вместо подводного душа-массажа можно использовать вихревые ванны (8–10 мин, курс — 10–12 процедур). Аналогичный эффект достигается применением дарсонвализации, ультратонотерапии, микроволн, электросветовых ванн (10–15 мин, ежедневно или через день, курс — 8–10 процедур).

В последние годы при диабетической полинейропатии успешно используется микроволновая резонансная терапия на точки акупунктуры (1 мВт, 20–30 мин, 8–10 процедур). Воздействия лучше проводить на фоне достижения нормогликемии.

Все электролечебные процедуры хорошо чередовать с радоновыми, углекислыми или сульфидными ваннами.

Для лечения гнойных поражений кожи при сахарном диабете применяются физические факторы, которые способствуют раннему и выраженному снижению интоксикации, стабилизируют уровень глюкозы в крови, улучшают общую иммунологическую реактивность организма, ускоряют течение раневого процесса, сокращают сроки лечения.

Для этих целей можно использовать низкочастотную (22—44 кГц) ультразвуковую терапию. Под действием ультразвука гнойные очаги быстро очищаются от гноя и некротических масс, начинают хорошо гранулировать. В качестве озвучиваемой среды целесообразно применять растворы детергентов (роккал, хлоргексидин), курс лечения включает 8—12 процедур. Может использоваться, конечно, и УВЧ-терапия по общепринятым методикам. Их комбинируют с облучением крови УФ-лучами или лазером.

К быстрому снижению воспалительного процесса приводит облучение гелий-неоновым лазером (по 10—15 мин в течение 5—15 дней). Улучшают результаты лечения УФ-облучение крови (5—10 процедур, доза облучаемой крови 0,7—1,0 мл/кг массы тела) на физиотерапевтическом аппарате «Изольда», а также магнитотерапия на аппаратах типа «Полюс-1» (5—10 дней в течение 10—15 мин на поле).

При диабетических гепатозах применяются электрофорез препаратов серы и магния, индуктотермия и низкочастотная магнитотерапия, а также местные аппликации парафина или озокерита. Курс лечения обычно состоит из 6—10 процедур, а воздействия проводятся по общепринятым (чаще щадящим) методикам.

При постинъекционных липодистрофиях назначаются электрофорез лидазы или монокомпонентного инсулина, фонофорез инсулина на область поражения. Перед электрофорезом лекарств можно применить парафиновые или озокеритовые аппликации, дарсонвализацию, ультратонотерапию. Хорошо комбинировать лекарственный электрофорез с массажем мест поражения.

Важным этапом комплексной терапии больных сахарным диабетом является санаторно-курортное лечение. Оно показано больным латентным диабетом, сахарным диабетом легкой и средней степени тяжести в состоянии устойчивой компенсации, без наклонности к выраженному ацидозу и диабетической коме. Оно также показано при сочетании сахарного диабета с ожирением, заболеваниями нервной и сердечно-сосудистой (в том числе и с начальными формами ангиопатий) систем, органов пищеварения, мочевыделительной системы, опорно-двигательного аппарата, половой сферы и кожи.

Санаторно-курортное лечение противопоказано больным диабетом тяжелой степени с истощением, выраженным кетоацидозом, прекоматозным состоянием, а также больным с лабильным течением сахарного диабета.

Санаторно-курортное лечение носит комплексный характер, что обусловлено как сложностью течения основного заболевания, так и необходимостью воздействия на сопутствующие заболевания и осложнения.

Основу санаторно-курортного лечения составляет применение природных физических факторов: питьевое лечение минеральными водами, грязелечение, различные бальнеотерапевтические процедуры, морские купания. Большое место отводится климатотерапии, в частности строго дозируемой аэротерапии (воздушные ванны, сон на свежем воздухе), талассотерапии и гелиотерапии (до 30—35 кал), а также дозированным физическим нагрузкам.

Существенное практическое значение имеет комбинирование различных процедур у больных сахарным диабетом, особенно нагрузочных (грязелечение, солнцелечение и др.). Только больным предиабетом и диабетом в легкой степени тяжести можно при показаниях назначать, чередуя по дням, грязелечение и солнечные ванны. В день приема грязевой аппликации или солнечной ванны помимо питьевого лечения можно назначать еще аэротерапию, а с интервалом в 2—3 ч — ЛФК. При среднетяжелых формах диабета в день грязелечения применяется еще только питье минеральных вод. Грязевые и другие нагрузочные процедуры у этих больных можно чередовать по дням с минеральными ваннами.

Больных сахарным диабетом чаще всего направляют на курорты с питьевыми минеральными водами — Ессентуки, Боржоми, Березовские Минеральные Воды, Друскининкай, Джермук, Миргород, Трускавец, Жданович и др. Таких больных можно также направлять в местные санатории, предназначенные для больных с нарушениями обмена веществ и заболеваниями органов пищеварения.

Ожирение. Основу лечения больных ожирением составляет, как уже отмечалось, применение малокалорийной (редуцированной) диеты с ограничением углеводов на фоне повышенной физической активности. Наряду с диетотерапией и двигательным режимом больным ожирением, в том числе и эндокринными формами, патогенетически обоснованно назначение естественных и преформированных физических факторов. По мнению многих специалистов, физические средства занимают второе по значению место в комплексной терапии ожирения.

Лишь при IV степени ожирения, когда наблюдаются резко выраженные и многочисленные осложнения, когда развивается сердечно-сосудистая и дыхательная недостаточность, физиотерапия используется очень ограниченно и только по щадящим (ненагрузочным) методикам.

Уместно подчеркнуть, что больным с эндокринными и церебральными формами ожирения физическая терапия проводится на фоне или после специфического медикаментозного лечения.

Задачи физиотерапии: оказать влияние на основные звенья патогенеза заболевания, содействовать нормализации (коррекции) деятель-

ности эндокринной системы, постепенно снизить массу тела, стимулировать адаптационно-компенсаторные механизмы, способствовать нормализации обмена веществ, повысить энергозатраты организма, улучшить функции нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, препятствовать развитию осложнений и болезней — спутников ожирения.

Из физических методов лечения при всех формах ожирения наиболее часто используется лечебная физкультура. Основная задача ЛФК состоит в регуляции обмена веществ путем усиления окислительных и липолитических процессов, а также в улучшении функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Из средств лечебной физкультуры применяются утренняя гигиеническая гимнастика, лечебная гимнастика, дозированная ходьба, подвижные спортивные игры и спортивные упражнения, физический труд на свежем воздухе, занятия на тренажерах. Вообще, кинезотерапия должна стать частью образа жизни страдающих ожирением.

Комплекс физических упражнений целесообразно строить на основе велоэргометрических тестов, так как с увеличением степени ожирения резервные возможности организма, функциональные возможности сердечно-сосудистой системы снижаются. При правильной дозировке названные упражнения повышают энергетические расходы организма, улучшают деятельность различных органов и систем, снижают массу тела. В целях улучшения периферического кровообращения, снятия усталости, повышения тонуса и двигательной активности больного в комплекс с лечебной физкультурой хорошо включать общий массаж.

Большое место в комплексной физиотерапии принадлежит потогонным процедурам. Они показаны больным ожирением, у которых нет нарушений сердечно-сосудистой деятельности.

В качестве потогонных процедур можно использовать общие световые ванны. Они проводятся при температуре 55–60 °С в течение 15–20 мин, через день, 10–15 процедур на курс лечения. Световые ванны хорошо чередовать с хлоридными натриевыми (морскими) ваннами (20–30 г/л, 38–39 °С, 10–15 мин). Для получения потогонного эффекта используются общие влажные укутывания (45–60 мин, ежедневно). С этой же целью применяются суховоздушные и паровые горячие процедуры.

Следует помнить, что эти процедуры, особенно баня-парильня (русская баня), весьма нагрузочны для больных ожирением. Поэтому они применяются лишь у больных ожирением I–II степени без явлений недостаточности кровообращения.

Пребывание в сауне составляет 8–12 мин, его повторяют в течение процедуры 2–3 раза. При пользовании русской баней пребывание в парильне не должно превышать 10 мин при температуре на полке 69–70 °С и относительной влажности воздуха 30–40 %. Для стимуляции потоотделения можно использовать также некоторые другие теплолечебные процедуры (грязевые и паровые ванны, парафиновые аппликации и др.).

Следует иметь в виду, что теплолечебные методы, как, впрочем, и электролечение, у больных ожирением могут широко применяться при различных сопутствующих заболеваниях (чаще всего болезней органов пищеварения, опорно-двигательного аппарата и периферической нервной системы).

Принципиальное значение (при отсутствии противопоказаний) имеет включение в лечебный комплекс гидро- и бальнеотерапии, способствующих снижению массы тела, улучшению обменных процессов, кровообращения, поддерживающих мышечный и психоэмоциональный тонус, оказывающих тонизирующий и закаливающий эффект, повышающих двигательную активность больного.

Наиболее эффективны контрастные ванны, при которых желательно сочетать действие температурного фактора и движения. Эти ванны нормализуют артериальное давление, улучшают сократительную функцию миокарда, состояние центральной нервной системы, усиливают теплопродукцию организма.

Температура горячей воды 40–45 °С, время пребывания в ней 3–6 мин; температура воды холодного бассейна постепенно снижается с 25 до 18 °С, время пребывания в ней до 1 мин.

Начинается процедура с погружения в горячий бассейн, заканчивается купанием в холодной воде, делается по 3–6 заходов в каждый бассейн. Курс лечения — 15–18 ежедневных процедур.

При ожирении I–II степени без осложнений контраст температур может быть до 20 °С, при ожирении II –III степени, у лиц старшего возраста с сердечно-сосудистыми заболеваниями разница температур значительно меньше — 10–13 °С, температура горячей воды не более 38 °С, процедуру заканчивают в горячей ванне. Процедуры можно проводить через день, 12–15 на курс лечения.

При ожирении широко используются души: душ Шарко, циркулярный, веерный, шотландский, подводный душ-массаж. При этих воздействиях наряду с температурным раздражением определенную роль играет и механическое раздражение кожных рецепторов. Водяная струя производит глубокий массаж тканей, улучшает крово- и лимфообращение, способствует снижению массы тела.

Душевые процедуры проводятся по следующим вариантам методик:

- душ Шарко, веерный душ — температура 35–30 °С, давление 1,5–3 атм, продолжительность процедуры 3–5–7 мин, ежедневно или через день, на курс 10–16 процедур;
- шотландский душ — попеременное воздействие горячей (37–45 °С) и холодной (25–18 °С) водяных струй, давление 1,5–3 атм; время воздействия каждой струи от 20 до 50 с; общее время 3–5 мин ежедневно или через день, курс — 16–18 процедур. Струевые души показаны больным ожирением I–II степени, в основном молодого и среднего возраста;
- циркулярный душ более показан больным астенизированным, без явлений раздражительности, температура воды постепенно снижается с 36–34 °С до 25 °С, продолжительность — 2–5 мин ежедневно или через день, курс лечения — 15–20 процедур. При ожирении III–IV степени можно осторожно использовать дождевые души;
- подводный душ-массаж — температура воды 36–37 °С, мелкоструйная насадка, давление струи воды 1–3 атм, продолжительность — 12–15 мин, через день или ежедневно, курс лечения 10–15–18 процедур. Установлено, что после курса лечения у больных снижается повышенный уровень холестерина, отмечается существенная редукция массы тела.

Из бальнеологических процедур больным показаны углекислые, сульфидные, радоновые, скипидарные и другие ванны. Они стимулируют процессы обмена веществ, улучшают капиллярное кровообращение и функцию тканевого дыхания, оказывают нормализующее влияние на центральную нервную систему, нейроэндокринную регуляцию обмена веществ.

Сульфидные ванны положительно влияют на жировой, белковый, углеводный обмены веществ, они избирательно-возбуждающе действуют на каротидные хеморецепторы, обладающие свойством регулировать функцию эндокринных желез. Как сильный восстановитель сероводород оказывает мощное действие на сульфидные группы белковых и ферментативных систем. Сульфидные ванны вызывают выраженные гемодинамические сдвиги в организме, снижают АД, усиливают сердечные сокращения.

Общие сульфидные ванны назначаются по ступенчатой (нарастающей по концентрации) методике (50, 100, 150 мг/л сероводорода, температура 36–34 °С, продолжительность — 6–15 мин, через день, на курс 10–12 ванн). Сульфидные ванны применяются у больных алиментарным ожирением I–III степени при сопутствующих заболева-

ниях суставов, периферической нервной системы, начальных стадиях артериальной гипертензии.

При ожирении I–II степени, протекающем без существенных осложнений, показаны углекислые ванны, которые способствуют снижению уровня инсулина, повышению уровня эстриола и эстрадиола. Углекислые ванны усиливают систолу, удлиняют диастолу, замедляют сердечный ритм, снижают АД, улучшают кровоснабжение сердечной мышцы, усиливают диурез, повышают устойчивость организма к избыточному количеству углекислого газа и недостатку кислорода.

Ванны проводятся при температуре 35–36 °С, которую постепенно снижают до 33–32 °С, продолжительность — с 7–8 до 12–15 мин, через день. На курс лечения назначаются 10–12 процедур.

Радоновые ванны с концентрацией 40–80 нКи/л и температурой 36–34 °С проводятся через день или 2 дня подряд, с перерывом в третий день; продолжительность — 10–15 мин, всего на курс 12–15 ванн.

Эти ванны оказывают седативное действие, стимулируют функцию коры надпочечников и симпатоадреналовую систему. С учетом их аналгезирующего, противовоспалительного, десенсибилизирующего действия их целесообразно назначать больным ожирением при сопутствующих заболеваниях опорно-двигательного аппарата, периферической нервной системы и женской половой сферы.

При ожирении I–III степени применяются хлоридные натриевые (морские) и йодобромные ванны. Хлоридно-натриевые ванны проводятся с концентрацией соли 30–40 г/л, температура воды 36–37 °С, продолжительность — 12–15 мин. На курс лечения 12–15 процедур; их лучше проводить через день или 2 дня подряд, на третий день — перерыв.

Йодобромные ванны (методика стандартная) больше показаны при гипофизарном ожирении.

Минеральные воды применяются также для подводных кишечных промываний. Для этих целей чаще всего используются гидрокарбонатные минеральные воды. Они способствуют нормализации моторной функции сигмовидной кишки и прекращению запоров, устраняют нарушения кислотно-щелочного и электролитного баланса. Особенно они оправданы при I степени ожирения, когда наблюдаются привычные запоры и нет признаков кардиореспираторной недостаточности.

С целью стимуляции выведения поступающих с пищей жиров и уменьшения их всасывания в кишечнике применяют колоногидротерапию — периодическое орошение стенок толстого кишечника жидкостью (пресной водой с лекарственными веществами или минеральной водой). Воду в кишечник вводят под давлением 12–15 кПа

увеличивающимися порциями от 0,5 до 1,5 л. Общий объем вводимой воды 10–15 л, температура 37–38 °С, 6–10 процедур на курс лечения.

Потере массы тела способствует гипербарическая оксигенация. Она не только усиливает липолиз и улучшает обмен веществ, но и устраняет тканевую гипоксию, так как повышенное давление создает благоприятные условия и возможности обеспечения тканей кислородом (длительность процедуры — 60 мин, 2 атм, через день, на курс 10–14 процедур).

На этом же принципе основано применение кислородных коктейлей (пены), обогащенной витамином С. Кислородную пену принимают 3 раза в день за 1–1,5 ч до еды по 1–1,5 л (до чувства насыщения). Можно 6–7-кратным приемом кислородной пены заменить пищу в разгрузочные дни. Курс лечения — 25–30 дней. В амбулаторных условиях 1 раз в неделю или декаду проводятся 2 разгрузочных «кислородных» дня. Не показана энтеральная оксигенотерапия при панкреатите, спастической болезни.

Заслуживают упоминания и различные вакуумные методы (вакуум-градиентная терапия, вибровакуумтерапия, эндермотерапия и др.).

Вибровакуумтерапия — сочетанное воздействие локального вакуума и вибрации. Метод способствует мобилизации жира из депо и ускорению его утилизации в организме, нормализации различных видов обмена веществ, нарушенных при ожирении. Продолжительность процедур — до 30 мин.

Эндермотерапия — сочетанное воздействие на пациента локального вакуума и роликового массажа. Ее проведение усиливает липолиз в коже, стимулирует лимфоотток и венозный отток, усиливает метаболизм, функции внутренних органов. Процедуры проводятся ежедневно, продолжительность до 30 мин, 10–12 процедур на курс.

В комплексном лечении ожирения используют общую аэрокриотерапию (по 2–3 мин, до 30 процедур на курс). За курс больные теряют до 7–10 кг.

Из процедур общего действия, применяемых как на курортах, так и во внекурортных условиях для лечения больных ожирением, следует упомянуть о климатотерапии. Климатические факторы влияют на терморегуляторный аппарат, улучшают нейроэндокринную регуляцию, функции дыхания и кровообращения, повышают интенсивность окислительно-восстановительных процессов в тканях, нормализуют реактивность организма, оказывают закаливающее и тренирующее действие на организм в целом и отдельные его системы. Климатотерапия проводится в виде аэро-, гелио- и талассотерапии.

Аэротерапия в виде воздушных ванн осуществляется при ЭЭТ 18–22 °С; продолжительность ее постепенно увеличивается от 20–30 мин

до 1,5–3 ч. Прохладные воздушные ванны оказывают более выраженное закаливающее действие (ЭЭТ 16–19 °С, продолжительность — с 5–10 мин до 1,5–2 ч).

Прохладные и холодные (ЭЭТ — 10–15 °С, 10–15 мин) ванны назначаются в сочетании с самомассажем, гимнастическими упражнениями больным ожирением I степени. При недостаточности адаптации к действию климатических факторов аэротерапия проводится по щадящей методике: сначала пребывание на воздухе в одежде 1–1,5 ч, затем воздушные ванны только в зоне комфортного теплоощущения (ЭЭТ — 20–22 °С).

Гелиотерапия проводится в виде общих солнечно-воздушных ванн по режиму слабого (от 0,25 до 1 биодозы), умеренно интенсивного (от 0,25 до 2 биодоз) и интенсивного (от 0,25 до 3 биодоз) воздействия. Курс лечения состоит из 10–12 солнечных ванн. Они активируют симпатоадреналовую систему, нормализуют процессы терморегуляции.

Гелиотерапия применяется у больных ожирением I и II степени, молодого и среднего возраста, без существенных нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы. Эффективность комплексного лечения больных ожирением повышают морские купания (или плавание в пресной воде). Они применяются по режиму умеренного (температура не ниже 18 °С) или чаще слабого (температура воды не ниже 20 °С) воздействия.

С целью стимуляции всего организма, улучшения настроения и работоспособности больного, нормализации обмена веществ, в том числе и жирового, можно использовать и ультрафиолетовые лучи. Применяются общие ультрафиолетовые облучения по основной или замедленной схеме (до 2–2,5 биодозы, 20–24 процедуры).

Для улучшения состояния углеводного, липидного и водно-солевого обмена, устранения проявлений кетоацидоза показаны питьевые минеральные воды. Для питьевого лечения больных ожирением используются маломинерализованные (2–5 г/л) или среднеминерализованные воды (5–10 г/л) различного химического состава: гидрокарбонатные, хлоридные натриевые, сульфатно-кальциево-магниевые, углекислые, солено-щелочные и др. Они способствуют повышению гликогенобразовательной функции печени, снижению повышенного уровня различных фракций липидов, положительным сдвигам электролитного баланса, повышению щелочных резервов организма. Минеральные воды уменьшают резо́рбцию пищевых жиров и обладают послабляющим и диурстическим действием, благоприятно влияют на сопутствующие заболевания органов пищеварения.

При неосложненных формах ожирения минеральная вода назначается по 150–200 мл на прием (из расчета 2–3 мл/кг). Продолжительность курса — 3–4 недели. При сопутствующих артериальной гипертензии, атеросклерозе применяются более щадящие водные нагрузки: по 100–150 мл 1–2 раза в день; при наличии заболеваний почек увеличивается число приемов воды до 5–6 раз, а ее общее количество — до 1,5–2 л в день, если нет признаков недостаточности кровообращения.

Из бутилированных минеральных вод больным ожирением можно рекомендовать «Ессентуки № 4», «Ессентуки № 20», «Нарзан», «Смирновская», «Славянская», «Феодосийская», «Боржоми», «Джермук» и др. Из белорусских минеральных вод пригодны для лечебного применения «Бобруйская», «Борисовская», «Ганцевчанка», «Ждановичская», «Криница», «Любания», «Пралеска», «Рассветовская», «Светлицкая», «Сож», «Хомская» и др.

Многие авторы большое значение при лечении различных форм ожирения придают рефлексотерапии. При этом могут использоваться самые различные методы: классическая акупунктура, электропунктура, микроиглотерапия, лазеропунктура или их комбинации (Самосюк И.З. и др., 1998).

Больным ожирением целесообразно в лечебный комплекс включать и некоторые специальные физиотерапевтические методы.

Для подавления возбудимости пищевого центра у больных ожирением I–III степени рекомендуется введение анорексигенного препарата фепранона в виде электроаэрозоля. Метод ингаляций отрицательно заряженных частиц водного раствора фепранона позволяет избегать побочного действия препарата, уменьшать его дозировку. На одну процедуру используются 1,5–2 таблетки фепранона (по 25 мг), которые растворяются в 50 мл дистиллированной воды. Процедуры проводят 2 раза в день: за 30 мин до завтрака и обеда. Курс лечения состоит из 40–60 процедур.

Раствор фепранона (5 мг на 5 мл дистиллированной воды) может использоваться для ультразвуковых ингаляций (20–25 процедур на курс лечения).

При церебрально-эндокринных формах ожирения применяются электрическое поле ультравысокой частоты на область промежуточного мозга (битемпоральная методика, олиготермическая дозировка, 5–10 мин, 10–15 процедур, через день), электросон (5–10 Гц) или центральная электроанальгезия (800–1000 Гц), трансцеребральный электрофорез 0,5 % раствора никотиновой кислоты.

При липодистрофических формах ожирения рекомендуется гепарин-электрофорез. Он проводится на участки жировых отложений

при следующих параметрах: 10 000–15 000 ЕД гепарина на процедуру, активный электрод — катод, плотность тока 0,03–0,05 мА/см^2, 20–30 мин, курс лечения состоит из 30–50 процедур.

Для уменьшения избытка массы тела при ограниченных, локальных чрезмерных отложениях жирового кожно-подкожного слоя используются также синусоидальные модулированные токи по методике электростимуляции. Воздействие проводится на прямые мышцы живота и на четырехглавую мышцу бедер при следующих параметрах: переменный режим, II р.р., 30 Гц, 75–100 %, 10–16 мин на поле, курс лечения — 15–20 процедур. Площадь прокладок, применяемых для лечения, равна 250–300 см^2. Электростимуляция снижает повышенный уровень общих липидов в сыворотке крови, содержание атерогенных фракций липопротеидов и холестерина, иммунореактивного инсулина, приводит к значительному уменьшению избытка массы тела за счет ее жирового компонента. Электростимуляцию на область жировых депо можно проводить, используя и другие импульсные токи. Эффективность миостимуляции возрастает после предварительного теплового воздействия (парафинотерапия, грязелечение, тепловые обертывания).

В плане комплексного и дифференцированного использования физических методов лечения при различных формах ожирения следует пользоваться следующими рекомендациями.

Больным экзогенно-конституциональной формой ожирения на фоне диеты и ЛФК назначается курс климатотерапии, питьевого лечения, бальнео- и гидротерапии.

Лечение больных с эндокринными формами ожирения физическими факторами проводится на фоне коррекции нарушенных эндокринных функций. При гипотиреоидной и гипогенитальной формах ожирения наиболее часто применяются климатолечение и бальнеотерапия в виде углекислых, радоновых и йодобромных ванн. При наличии у больных сопутствующих заболеваний назначаются еще грязелечение и физиотерапевтические методы.

У больных с церебральными формами ожирения физические факторы используются после специальной терапии. Им чаще всего назначаются различные виды аэротерапии, подводный душ-массаж и лечебные ванны (радоновые, хлоридные натриевые и др.).

Курортное лечение показано больным первичным, алиментарно-конституционным ожирением, а также вторичными эндокринными формами ожирения при общем их удовлетворительном состоянии и достаточной компенсации гормональных нарушений. Лечение на курорте показано больным ожирением I, II, III степени без выраженной недостаточности кровообращения. При IV степени ожирения и от-

сутствии декомпенсации кровообращения больных можно направлять в местные санатории, предназначенные для лечения больных с нарушениями обмена веществ и заболеваниями органов пищеварения.

Из курортов больным ожирением показаны прежде всего курорты с питьевыми минеральными водами и климатические, приморские (см. табл. 15.2).

Санаторно-курортное лечение противопоказано больным с первичным нейроэндокринным (гипоталамо-гипофизарным), вторичным эндокринным ожирением органического генеза, церебральным ожирением, а также с любыми формами ожирения 2А степени при недостаточности кровообращения более 2А стадии.

Гипотиреоз. Лечебные физические факторы могут быть использованы в комплексной терапии как первичного, так и вторичного гипотиреоза. Их применение позволяет потенцировать действие лекарств, уменьшать дозу гормональных препаратов, непосредственно воздействовать на функциональное состояние щитовидной железы и измененную деятельность других органов и систем.

Задачи физиотерапии: оказать стимулирующее влияние на щитовидную жлезу и другие эндокринные органы, на окислительно-восстановительные процессы и обмен веществ в целом, улучшить общее состояние организма, функции сердечно-сосудистой системы и органов пищеварения, нормализовать функциональное состояние нервной системы.

Деятельность щитовидной железы активируется применением микроволн дециметрового диапазона (ДМВ) на переднюю поверхность шеи. Лечение проводится на портативных аппаратах типа «Ромашка» или «Ранет»: применяется слаботепловая доза (3–5 Вт, цилиндрический излучатель диаметром 4,0 см) по 5–6 мин на правую и левую доли щитовидной железы, до 15 ежедневных процедур на курс лечения. ДМВ-терапия назначается при первичном спонтанном гипотиреозе легкой и средней степени тяжести в стадии субкомпенсации, при субклинических формах гипотиреоза. Применение дециметровых волн позволяет снизить дозу тиреоидных препаратов, нормализует состояние симпатоадреналовой системы и метаболические процессы.

Повышению функции щитовидной железы способствуют также воздействия ДМВ на область проекции надпочечников. Энергия микроволн усиливает глюкокортикоидную активность с повышением уровня свободных форм гидрокортизона и кортизола, повышает иммунологическую толерантность. Применяется слаботепловая доза воздействия (аппарат «Волна-2», зазор 3–4 см, 30–40 Вт, 12–15 мин; ежедневно, курс лечения до 15 процедур) с использованием продолговатого излучателя.

Воздействие на область надпочечников наиболее целесообразно при первичном, спонтанном и постоперационном гипотиреозе легкой и средней степени тяжести в стадии субкомпенсациии, при подостром тиреоидите, артропатиях, зобе Хасимото, аллергиях. Микроволны не применяются при мастопатии, миоме матки и узловатой форме зоба (на область шеи).

При наличии резервных возможностей щитовидной железы на область ее накожной проекции можно назначать йод-электрофорез, ежедневно или через день, продолжительностью 15–20 мин, 12–15 процедур на курс лечения. С целью стимуляции деятельности щитовидной железы используется также ее поперечная анодная гальванизация при силе тока до 10 мА (15–20 мин, 15–20 ежедневных процедур). Стимулирующим действием обладает и УВЧ-терапия, проводимая на область щитовидной железы в слаботепловой дозе (6–12 мин, 10–12 процедур). С этой же целью применяются и ультразвуковые воздействия на область щитовидной железы (0,05–0,2 Вт/см^2, 3–5 мин, 8–10 процедур). Для повышения терапевтической эффективности названные физические факторы комбинируются друг с другом.

Таким больным полезно самостоятельно или в комплексе с физикотерапевтическими методами назначить йодобромные ванны, являющиеся источником ионов йода. Обладают противовоспалительным, гипокоагулирующим, гормоносинтетическим, метаболическим и иммуностимулирующим действием. Проводят при температуре воды 35–37 °С, в течение 10–15 мин, 10–15 ванн на курс лечения.

С целью общего (гомеостатического) действия рекомендуется гидробальнеотерапия. Наряду с общеукрепляющим влиянием она стимулирует обмен веществ, благоприятно изменяет гемодинамику, нормализует состояние нервной системы. При выраженной патологии вегетативной нервной системы применяются контрастные ванны, которые активно тренируют подвижность основных нервных процессов, усиливают микроциркуляцию, улучшают сократительную способность миокарда, стимулируют активность ряда ферментов.

Температура воды горячего бассейна 38–40 °С, в холодном бассейне температура воды постепенно может снижаться от 26 до 18–20 °С. Пребывание в холодной воде — 1 мин, в горячем бассейне — 3 мин. За 1 процедуру используется 3–4 таких чередования. Курс лечения — 14–16 процедур.

Таким больным показаны также общие влажные обертывания (30–45 мин, 15–20 процедур на курс) и души (37–38 °С, 3–5 мин, 10–15 процедур).

На периферическое кровообращение и обмен веществ активно влияют скипидарные ванны. Терпентинное масло усиливает процессы аэробного окисления, уменьшает гипоксемию. Ванны корригируют эндокринный статус, уменьшают выраженность аутоиммунной агрессии. Ванны готовятся из белой эмульсии, концентрация ее в ванне постепенно увеличивается (по 5 мл) с 20 до 60 мл (10–15 мин, температура 38–39 °С; курс лечения — 14–16 ванн).

Назначают сульфидные ванны (50–150 мг/л, 37 °С, 8–15 мин, через день, 10–12 процедур), которые улучшают кровообращение и метаболизм тканей, благоприятно влияют на эндокринную регуляцию. С целью улучшения состояния сердечно-сосудистой системы больным гипотирсозом проводят кислородные (35–37 °С, 8–15 мин), углекислые (35–37 °С, 8–12 мин) ванны. Улучшению кровообращения, а также развитию иммунодепрессивного действия способствуют хлоридные натриевые ванны (15–20 г/л, 36–37 °С, 8–15 мин). Из ванн можно также использовать жемчужные и хвойные (35–36 °С, 7–12 мин, 10–12 процедур на курс лечения). Водолечебные процедуры часто комбинируют с ДВМ-терапией. Последовательность процедур может быть различной, но с интервалом 1,5–2 ч между ними.

Бальнеотерапия не показана при коронарном ишемическом синдроме, прогностически неблагоприятных нарушениях сердечного ритма, гипотиреозе после операций по поводу рака щитовидной железы.

Больным гипотиреозом показаны общие ультрафиолетовые облучения, проводящиеся по основной схеме. При этом следует помнить о пониженной чувствительности организма к ультрафиолетовым лучам, что требует строгой индивидуализации дозировки облучения.

Полезно назначение больным ЛФК и массажа. Лечебный массаж (частичный, локальный на суставы, конечности, сегментарный) снимает утомление, головную боль, улучшает двигательную активность и общее состояние больного гипотиреозом. Лечебная гимнастика проводится индивидуально, с постепенным увеличением нагрузок, без передозировки.

При легких формах заболевания, которые характеризуются неврастеническим синдромом, показан электросон (20–25 Гц, 30–40 мин, 10–12 процедур).

Больным с нарушением моторной функции желудочно-кишечного тракта назначается питье минеральных вод (маломинерализованных) по 200 мл за 15–30 мин до еды в комплексе с подводным душем-массажем или тепловыми (озокеритовыми) процедурами.

При гипотиреозных артропатиях оправдано грязелечение (40–42 °С, 15–20 мин), способствующее уменьшению болей в суставах и увеличению двигательной активности. Его целесообразно сочетать

с гальваническим или импульсными токами, а также комбинировать с микроволновой терапией.

При построении комплекса лечения для больных гипотиреозом с ожирением можно пользоваться рекомендациями, разработанными для больных ожирением.

Санаторно-курортное лечение показано больным с нетяжелыми формами гипотиреоза, сопровождающимися тиреогенным ожирением, функциональными нарушениями в сердечно-сосудистой и пищеварительной системах, дистрофическими изменениями в суставах.

На курортное лечение больные направляются на курорты Черноморского побережья, Южного берега Крыма (см. табл. 15.2). Для больных гипотиреозом широко используются различные методы климатолечения, гидро- и бальнеотерапии, теплолечения, ЛФК и массажа.

Гипопаратиреоз. Физиотерапевтические методы при этом заболевании играют вспомогательную роль и преимущественно используются в межприступный период. Они назначаются больным со стертыми формами и при хроническом течении гипопаратиреоза.

Наиболее часто применяется электрофорез 2% раствора кальция хлорида. Лечение проводится по общей методике Вермеля или на область шейных симпатических нервных узлов. Продолжительность — 15–20 мин. Используются малые плотности тока (до 0,03 мА/см^2), так как более высокие величины тока у некоторых больных могут явиться провоцирующими моментами в отношении судорог. Курс лечения состоит из 10–15 процедур.

Уменьшение содержания кальция в крови влечет за собой изменение содержания калия, магния и натрия. Эти ионы тоже можно вводить в организм гальваническим током по общим методикам воздействия. При наличии болей в мышцах конечностей после купирования судорог оправдано назначение 0,5–2,0 % раствора новокаина по методике Вермеля или продольно на конечность с расположением электродов выше и ниже болевого участка. На болевые зоны показана и магнитотерапия при следующих параметрах: ток синусоидальный непрерывный, 10–15 мин; магнитная индукция, 17–25 мТл. Курс низкочастотной магнитотерапии включает до 15 ежедневных процедур. Можно комбинировать с общими ультрафиолетовыми облучениями по ускоренной схеме (15–20 облучений).

Для улучшения кровоснабжения конечностей применяются парафиновые или озокеритовые аппликации. Температура аппликаций 40–45 °С, продолжительность — 15–20 мин, ежедневно или через день, 12–15 процедур на курс лечения. Следует избегать наложения круговых аппликаций на конечность.

С этой же целью используются дарсонвализация или ультратонотерапия. Проводятся лабильные воздействия на конечности и сегментарные зоны, по 3–5 мин на поле. Общая продолжительность процедуры — не более 10–15 мин. Процедуры выполняются при малой мощности, курс лечения состоит из 8–12 ежедневных процедур. На воротниковую область эти процедуры (продолжительность — 8–12 мин) показаны при сопутствующих вегетативно-сосудистых дистониях.

Физиотерапия не применяется, если физический агент для больного непереносим или провоцирует тетанию. Не показаны физиотерапевтические воздействия в тяжелых случаях, сопровождающихся развитием судорог мышц лица.

Тиреотоксикоз (гипертиреоз). В комплексном лечении больных тиреотоксикозом используются естественные и преформированные лечебные физические факторы. Они назначаются с целью снижения функции щитовидной железы, уменьшения чувствительности тканей к тиреоидным гормонам, оказания седативного влияния на центральную и вегетативную нервную систему, профилактики и лечения осложнений и сопутствующих заболеваний.

Физиотерапевтические методы показаны при легких формах заболевания, когда превалируют функциональные нарушения нервной системы, тахикардия не превышает 100 ударов в 1 мин, а повышение основного обмена составляет не более 30%. Они могут назначаться и в фазе ремиссии после проведения эффективной медикаментозной терапии.

Лечение физическими факторами у больных тиреотоксикозом требует индивидуального подхода и строгого контроля за результатами лечения из-за возможности обострения патологического процесса. Число физических средств лечения ограничено, так как в их действии преобладает стимулирование обмена веществ и функций щитовидной железы. В силу этого непосредственные воздействия на щитовидную железу не проводятся, а в лечебной практике преимущественно используются курортные факторы, особенно климатолечение.

Основной метод климатолечения при тиреотоксикозе — аэротерапия. Аэротерапия наиболее широко применяется в санаторно-курортных учреждениях, где сочетаются регламентированный режим питания, прогулок и отдыха, эмоционально благоприятная психологическая обстановка. Аэротерапию можно проводить в двух вариантах: в виде воздушных ванн или пребывания на свежем воздухе в одежде в тени.

Воздушные ванны назначаются больным тиреотоксикозом преимущественно легкой формы без осложнений, а также при наличии

функциональных нарушений нервной или сердечно-сосудистой систем. При средней тяжести заболевания оправдано пребывание на свежем воздухе в одежде.

Воздушные ванны проводятся в зоне комфортного теплоощущения при эквивалентно-эффективной температуре (ЭЭТ) 18–22 °С, длительность процедуры постепенно увеличивается от 10–15 до 60–75 мин. С целью закаливания при достаточной термоадаптации ЭЭТ может снижаться до 16–18 °С.

Морские купания также оказывают благоприятное влияние на больных тиреотоксикозом. Талассотерапия проводится при температуре воды 17–20 °С, купания в море можно назначать 2 раза в день, продолжительность — от 3 до 15 мин. Для этих целей лучше использовать летний период на курортах Прибалтики и весенне-осенний период года на курортах Черноморского побережья Кавказа.

Талассотерапия показана больным легкой и средней степени тяжести, при строгом контроле за состоянием сердечно-сосудистой системы. Морская вода улучшает теплообмен, уменьшает уровень тироксина в крови, снижает вегетативную лабильность. Можно использовать и речные купания по щадящей методике. Возбудимость нервной системы значительно снижается у больных и после пребывания в условиях климата среднегорья и высокогорья.

Из бальнеотерапевтических процедур больным показаны радоновые ванны (концентрация 40–80 нКи/л, 35–36 °С, 10–15 мин, курс лечения — до 10–15 процедур). Они способствуют снижению основного обмена, нормализуют глюкокортикоидную функцию надпочечников, улучшают процессы терморегуляции и функцию миокарда.

На состояние сердечно-сосудистой системы, центральной и вегетативной нервной системы у больных тиреотоксикозом активно влияют углекислые ванны (температура 34–36 °С, 7–10 мин, курс лечения 8–10 ванн) и азотно-термальные или искусственные азотные ванны (концентрация 18–23 мг/л, 34–36 °С, 10–15 мин, 12–15 процедур). С этими целями можно использовать хлоридные натриевые, йодобромные, хвойные ванны. Бальнеотерапию больным тиреотоксикозом лучше проводить через день, показана она при легкой и средней степени тяжести заболевания, при индифферентных температурах.

Кроме бальнеотерапии для уменьшения клинических проявлений заболевания, снижения активности окислительного обмена и оказания нормализующего эффекта на возбудимость нервной системы можно использовать дождевой, циркулярный или пылевой душ. Водолечебные процедуры применяются ежедневно или через день, температуру воды можно постепенно снижать с 36–34 до 25–22 °С, продолжитель-

ность процедуры 1–3 мин. Курс лечения состоит из 10–12 процедур. Можно использовать также и влажные укутывания продолжительностью 20–30 мин, ежедневно, избегая потогонного эффекта. Всего назначается 15–20 процедур.

Для достижения седативного эффекта оправдано назначение электросонтерапии, а также электрофореза брома по методике электросна или по общей методике Вермеля (ежедневно или через день, курс — 8–12 процедур). По общей методике Вермеля применяются электрофорез фтора, бифорез кальция и фтора (анод в межлопаточной области, 20–30 мин ежедневно или через день, курс — 10–12 процедур). Нормализующее действие на центральную нервную систему оказывает дарсонвализация воротниковой области (слабоискровое воздействие, 5–6 мин, курс — 8–10 процедур), а также массаж этой зоны.

При выраженном экзофтальме у больных тиреотоксикозом используется электрофорез лидазы (32 ЕД, 10–15 мин, 8–10 процедур) по глазнично-затылочной методике.

У оперированных больных через 2–3 месяца после излечения могут формироваться различные осложнения, при которых целесообразно применение лечебных физических факторов. При посттиреотоксической энцефалоофтальмии показана магнитотерапия переменным магнитным полем области глаз (7–12 мин, ток синусоидальный непрерывный, курс лечения — 10–12 процедур, магнитная индукция 10–20 мТл). При задержке роста оправдано назначение комплекса, включающего лечебную гимнастику, массаж конечностей и туловища, общие ультрафиолетовые облучения по основной схеме, а также хвойные и соляно-хвойные ванны. При синдроме посттиреотоксической гипертонии применяются массаж (щадящий) позвоночника, магнитотерапия воротниковой области или общая магнитотерапия. Больным тиреотоксикозом, как правило, противопоказаны общие облучения УФ-лучами, гелиотерапия, грязелечение и другие тепловые процедуры.

В нежаркое время больных с легкими формами тиреотоксикоза без осложнений можно направлять для санаторно-курортного лечения на климатические приморские курорты Прибалтики, Калининградской и Санкт-Петербургской курортных зон, в Кисловодск (весной и осенью), в Белокуриху. На курорте «Белокуриха» эффективно лечение и больных тиреотоксикозом средней степени тяжести. Основу санаторно-курортного лечения составляет применение климатических процедур и лечебных (радоновые, йодобромные, азотно-термальные) ванн.

Аутоиммунный тиреоидит. Основным методом лечения этого аутоиммунного заболевания служит иммунокорригирующая терапия, направленная на подавление аутоагрессии к ткани щитовидной железы.

Физические факторы при аутоиммунном тиреоидите играют вспомогательную роль и направлены прежде всего на повышение эффективности лечения этой категории больных.

Чаще других физических факторов используется лазерная терапия. Методика заключается в накожном облучении зон проекции тимуса, сосудистого пучка (левая надключичная область) и щитовидной железы (10 мин, суммарная доза 2,42 Дж, 8–10 процедур).

Как показывают наблюдения, низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает модулирующее влияние на иммунный статус пациента. Это проявляется как в достоверном изменении субпопуляций лимфоцитов, так и в неспецифических общих реакциях организма.

Наиболее характерным результатом применения лазерной терапии у больных было нарастающее со временем увеличение количества Т-супрессоров, способных угнетать иммунный ответ и аутоагрессию. Параллельно восстановлению иммунного статуса улучшается состояние больных, снижается объем щитовидной железы. Лазерная терапия больным может проводиться и в виде лазеропунктуры или облучения крови. Она может использоваться и в реабилитации больных после оперативного лечения.

Положительно оценивается использование у больных электрофореза преднизолона, в том числе и по методике электродрегинга. Лечение осуществляется таким образом: ампульный раствор преднизолона, 30 мг (1,0 мл), разведенный в 5,0 мл дистиллированной воды (или 25 % ДМСО), наносится в количестве 0,5–0,8 мл на переднюю поверхность шеи над щитовидной железой. Два электрода, присоединенные к аноду, накладываются на переднебоковые поверхности шеи с обеих сторон; третий электрод (катод) укрепляется на задней поверхности шеи. Плотность тока до 0,02 мА/см^2, продолжительность процедуры — 10–15 мин, на курс 10 процедур. Под влиянием лечения щитовидная железа уменьшается в размерах, становится более мягкой консистенции, нормализуются гормональный и иммунологический статус больных.

Метаболический синдром. Это заболевание, подразумевающее тканевую инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности и артериальную гипертензию, требует комплексного лечения.

В последние годы возрос интерес к физиотерапевтическим методам лечения метаболического синдрома (МС). Это связано, с одной стороны, с разработкой новых физиотерапевтических аппаратов, а с другой — с появлением новых методик воздействия. Физиотерапев-

тическое лечение — доступный и физиологичный метод воздействия на весь организм. Такие свойства, как способность к формированию компенсаторно-приспособительных реакций, отсутствие токсичности и аллергизации организма, практическое отсутствие побочных реакций и длительное последействие в совокупности с хорошей совместимостью с другими методами лечения обусловили применение физиотерапевтических методик в лечении больных с МС.

Минеральные воды используют преимущественно при заболевании органов пищеварения. Однако эффекты их воздействия распространяются и на углеводный обмен. В частности, получены данные, что применение гидрокарбонатно-хлоридной натриевой воды с минерализацией 10—14 г/л у больных с МС повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина на стадии НТГ.

В лечении больных с МС используют методики фототерапии: внутривенное лазерное облучение крови и накожное воздействие видимым некогерентным поляризованным светом (аппарат «Биоптрон-2»). Первая методика доказала эффективность при лечении больных с преобладанием в клинике нарушений реологии и микроциркуляции, особенно у пожилых больных. Вторая методика, а также их комплексное применение оказывают значительное положительное влияние на метаболические сдвиги: нормализуют жировой и углеводный обмен, периферическое тканевое кровообращение и нормализуют дисбаланс симпатической и парасимпатической нервных систем.

Метод общей магнитотерапии внедрен в практику в последние десятилетия. Магнитные поля способны оказать спазмолитический, антигипертензивный и гипокоагуляционный эффекты. Применение многокурсовой общей магнитотерапии у больных с МС вызывает снижение дозы антигипертензивных препаратов, оказывает положительное влияние на показатели жирового обмена и состояние вегетативной нервной системы, повышает инсулиночувствительность тканей (Подобед В.М., 2007).

Лечение больных с МС методом иглорефлексотерапии оказывает влияние на патогенетические звенья в его развитии: восстанавливает баланс глюкоза/инсулин, нормализуст углеводный и жировой обмен, снижает АД, уровень гормонов щитовидной железы. Последнее объясняется снижением симпатического влияния на их продукцию.

Установлено положительное влияние на многие компоненты МС различных методик микроволновой терапии и лазеротерапии. Следует помнить, что в лечении больных с МС синдромом могут быть также использованы физиотерапевтические методики, показанные при ожирении и сахарном диабете.

Литература

1. *Боголюбов В.М., Григорьева В.Д., Улащик В.С. и др.* Курортология и физиотерапия: Руководство: В 2 т. / Под ред. В.М. Боголюбова. — М.: Медицина, 1985 — С. 225–260.

2. *Ефимов А.С.* Санаторно-курортное лечение эндокринно-обменных заболеваний. —— Киев: Здоров'я, 1992. — 230 с.

3. Клиническая физиотерапия / Под ред. И.Н. Сосина. — Киев, 1996. — С. 569–577.

4. *Макеев С.А.* Применение облученной УФ-лучами аутокрови в эндокринологии // Мед. помощь. — 1993. — № 2. — С. 32–35.

5. *Оржешковский В.В., Оржешковский В.В.* Физиотерапия сахарного диабета // Вестник физиотерапии и курортологии. — 2000. — № 1. — С. 57–66.

6. *Пономаренко Г.Н.* Физиотерапия в косметологии. — СПб.: В МедА, 2002. — 356 с.

7. Специальна физиотерапия / Под ред. Л. Николовой. — София: Медицина и физкультура, 1983. —— С. 66–73.

8. Справочник по санаторно-курортному отбору / Под ред. В.М. Боголюбова. — М.: Медицина, 1986. —— С. 182–189.

9. *Турова Е.А., Теняева Е.А., Головач А.В.* Физио- и бальнеотерапия сахарного диабета // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. — 1999. — № 6. — С. 43–48.

10. *Улащик В.С., Лукомский И.В.* Общая физиотерапия: Учебник. — Минск: Книжный Дом, 2005. — 511 с.

11. *Холодова Е.А., Мохорт Т.В. Лечение* больных сахарным диабетом на курортах Белоруссии: Метод. рекомендации. — Минск: БелГИУВ, 1987. — 26 с.

12. Частная физиотерапия / Под ред. Г.Н. Пономаренко. — М.: Медицина, 2005. — С. 233–266.

13. *Cameron M.* Physical Agents in Rehabilitation. — Philadelphia, 2003. — 491 p.

14. *Cordes J., Arnold W., Zeibig B.* Physiotherapie: Innere Medizin. — Berlin, 1985. — P. 152–167.

15. *Dirschauer A., Dirschauer U., HohenhEvel J.*Physikalische Therapie in Klinik und Praxis. — Stuttgart, 1989. — 275 p.